[AU]S DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT BERLIN
DIREKTOR: GEH. MED.-RAT PROF. DR. F. KRAUS.

ÜBER DIE BEZIEHUNGEN DER PERNIZIÖSEN ANÄMIE ZUM KARZINOM

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER
MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

VON

ADELE HEINRICHSDORFF
AUS WORONESCH

TAG DER PROMOTION: 24. DEZEMBER 1912

DRUCK VON JULIUS KLINKHARDT IN LEIPZIG

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. Kraus.

Sonderdruck aus „FOLIA HAEMATOLOGICA", I. Teil, Archiv, Band XIV, Heft 3, Verlag von Dr. Werner Klinkhardt in Leipzig.

MEINEN ELTERN



Einleitung.

Schon im Jahre 1868 hat Biermer auf dem 42. Naturforscher-
greß zu Dresden in seinem Referate über schwere Anämie auf eine
nartige Form der Anämie kurz hingewiesen, die er später im Jahre
2 im Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte als „progressive, per-
öse Anämie" ausführlich beschrieben hat; Biermer hat somit den
nen und die Symptomatologie dieser Krankheit in die Wissenschaft
eführt. Es wäre jedoch falsch, zu behaupten, Biermer hätte als
er diese Krankheit beobachtet, denn schon in den 50er Jahren des
gen Jahrhunderts war diese Anämie anderen Forschern bekannt
dison, Lebert, Trousseau).

Biermer gebührt das große Verdienst, das klinische Bild dieser
nkheit entworfen zu haben, das noch in unserer Zeit klassisch ge-
ben ist. Das blaßgelbe pastöse Gesicht, Schwindel, große Schwäche,
klopfen, Störungen von seiten des Digestionstraktus, Kapillarapo-
ien, Retinal- und Hautblutungen, das war der Symptomenkomplex,
r welchem Biermer seine Fälle von progressiver, perniziöser An-
zusammenfaßte. Zwar wurde bei den Sektionen dieser Kranken
hochgradige allgemeine Anämie, Herzmuskelverfettung, Siderosis
Unterleibsorgane konstatiert, aber dieser Befund ergab so wenig
akteristisches, daß man keinen Anhaltspunkt für ein anatomisches
strat der klinischen Erscheinungen hatte.

So konnte das Leiden intra vitam nur mit einer gewissen Wahr-
inlichkeit diagnostiziert, und der perniziöse Charakter desselben erst
weiterem Verlaufe der Krankheit erkannt und richtig beurteilt
len.

Den weiteren Ausbau der Symptome verdanken wir den vielen
atologischen Untersuchungen, die der Diagnose der progressiven,
iziösen Anämie eine feste Basis zu geben suchten. Die Blutunter-
ungen der älteren Autoren ergaben eine Verminderung der Zahl
oten Blutkörperchen bis zur äußersten Grenze (1/2 Mill. im cmm),

Verminderung der Blutplättchenzahl, das Auftreten von auffallend groß und kleinen (Makro- und Mikrozyten), aber auch phantastisch geform (Poikilozyten) roten Blutkörperchen. Die progressive, perniziöse Anär von Biermer wurde von anderen Autoren (Addison, Pepp Quinke u. a.) als „essentielle Anämie“, „idiopathische Anämie“, „schw primäre Anämie“ usw. bezeichnet, und nach der Forderung von Ei horst wurden diese Bezeichnungen nur für die Fälle angewandt, denen eine primäre Organerkrankung fehlte; das Blutbild zeigte a nichts besonderes gegenüber den sonstigen Anämien, die auch sch und progressiv verlaufen können, und das alleinige Kriterium der mären progressiven, perniziösen Anämie sollte demnach das Fehlen anatomisch-greifbaren Ursache sein.

Im Jahre 1892 hat Ehrlich auf dem Leipziger Internistenkong das Auftreten von Megalo- oder Gigantoblasten im Blute der perniz anämischen Kranken als „das Charakteristikum“ des Blutbildes bei niziöser, progressiver Anämie aufgestellt, das differentialdiagnost diese „primäre Anämie“ von den sogenannten „sekundären“ tren sollte. Schon in diesem Referate wurde der Forderung Eichho keine Rechnung getragen, denn Ehrlich machte die Bemerkung, es in manchen Fällen gelingt, eine solche perniziöse Anämie des Bl in Beziehung zu anderen präexistierenden Krankheiten zu bringen.

„Immerhin kann als sicher gelten, daß gewisse Krankheiten (z Syphilis) in einem ätiologischen Zusammenhange mit den wahren niziösen Anämien stehen, wie dies insbesondere die Untersuchu von Fr. Müller ergeben haben. Das gleiche gilt wahrscheinlich a von der durch die Anwesenheit des Bothriozephalus bedingten Erk kung.“ (Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1 Seite 51.)

So auffällig die beschriebenen Blutbefunde bei progressiver, p ziöser Anämie auf den ersten Blick erscheinen müssen, so sind sie, es die Untersuchungen vieler Autoren gezeigt haben, durchaus nich charakteristisch für diese Krankheit anzusehen, sondern finden sic ihren partiellen Einzelheiten auch bei anderen schweren Anämien se därer Natur. Ebenso ist auch das Symptom der lymphoiden Umw lung des Knochenmarks bei progressiver, perniziöser Anämie, das Cohnheim in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts beoba wurde, und zu der Cohnheim-Oslerschen Hypothese Anlaß gab Biermersche Anämie sei eine primäre Knochenmarkserkrankung nicht pathognostisch für die Perniziosa anerkannt, und von Neum Orth, Litten u. a. als eine bloße reaktive Kompensationserschei des Organismus bei verschiedensten schweren Anämien aufgefaßt.

eziell den Megaloblasten anbetrifft, so ist sein Auftreten im Blute
enfalls nur als eine sekundäre Regenerationsbestrebung des Knochen-
arks aufzufassen (Pappenheim u. a.); indessen ist zu bedenken, daß
r Begriff des Megaloblasten von allen Autoren nicht in einheitlicher
eise aufgefaßt wird, daß mancher schon jeden größeren Erythroblasten
s Megaloblasten bezeichnet, und deshalb auch bei verschiedenen ein-
chen Anämien den Megaloblastenbefund erhebt. Immerhin dürfte er
ch bei perniziöser und perniziosaähnlicher hyperchromer Anämie der
sdruck einer medullären Regeneration des in bestimmter Weise
elotoxisch affizierten Marks sein. Er gehört daher nach Pappen-
im keineswegs notwendig zum Blutbilde der perniziösen Anämie und
für dieses nicht spezifisch pathognostisch.

Weder bedeutet ein bestehender Megaloblast allein das Vorhanden-
n einer Perniziosa, noch spricht sein Fehlen gegen solche. Er ist
t ein sekundäres akzidentelles, weil nur regenerativ und indirekt
ämisches Symptom.[1])

Die neueren Untersuchungen über die Ätiologie der Anämie mit dem
ischen perniziösen Blutbilde haben außer Lues und Bothriocephalus latus
h andere Momente ergeben, die als Ursache für die Entstehung dieser
nkheit gelten können, und außerdem fanden sich Fälle von Biermer-
er Anämie, die ohne das „typische“ Blutbild der Perniziosa, also mit
n Blutbilde der einfachen sekundären Anämie verliefen (mindestens
den sogenannten „Remissionsperioden“). Die ätiologisch klaren Fälle
Perniziosa wurden als sekundäre perniziöse Anämien bezeichnet,
r die Meinungen der Forscher über die Unterscheidbarkeit dieser
men von den sogenannten primären perniziösen progressiven Anämien
en dermaßen auseinander, daß ein Ausgleich geschaffen werden
te.

Dies versuchte A. Pappenheim, indem er streng zwischen dem
iziös-anämischen Blutbilde (das gegen früher genauer präzisierte
später zu beschreibende Charaktere aufweist und verschiedene Ur-
en haben kann), und dem eigentlichen Morbus Biermer unter-
ed; das perniziös-anämische Blutbild ist ein hämatologisches Blut-
ptombild; es ist, ähnlich wie Ikterus,[2]) und wie jede sonstige Blut-

[1]) Man hat also nicht mehr nötig, bei der Diagnosestellung nach diesem regene-
en Partialsymptom zu suchen, um die Diagnose zu führen. Der pathognostische
nt liegt vielmehr in der charakteristischen Gesamtheit der degenerativen anämischen
des erythrozytären Blutbildes im Verein mit Plättchenmangel und leukopenischer
hozytose (Pappenheim).

[2]) Es gibt auch Kombination von Ikterus und Anämie (hämolytischer Ikterus, ge-
Fälle von Morbus Banti und Leberzirrhose).

anämie, im hämatologischen Sinne stets sekundär blutsymptomatisc
und hat verschiedene hämotoxische bzw. hämotoxisch-myelotoxiscl
Ursachen, unter anderem den Bothriocephalus latus; es findet sich ab
besonders bei der kryptogenetischen Hämotoxikose der Biermersch
Krankheit auf der Höhe der Erkrankung. Dagegen bedeutet der Au
druck „perniziöse Anämie“ nicht eine bloße blutsymptomatologisc
Einheit, ein Blutbild, sondern ein ganzes klinisches Bild, d. h. ei
Krankheit, bei der die Ursache, speziell die der eigenartigen häm
toxischen Blutanämie, kryptogen ist. Auch bei ihr ist die vorhande
Anämie als solche sekundär und hämotoxischen Charakters. Sie ist d
sekundäre Effekt einer kryptogenen Hämotoxikose. Diese kryptogen
tische perniziöse Anämie der Kliniker, die ein eigenes wohlumrissen
Krankheitsbild vorstellt, verläuft meist mit dem perniziös-anämisch
Blutbilde, aber durchaus nicht immer.

Sie ist hämatologisch im zytomorphologischen Charakter völlig glei
der phanerogenetisch sekundären Anämie der Bothriozephalusinfekti
auch diese hat die gleiche eigenartige hämotoxische sekundäre Anäm
nämlich ein perniziös anämisches Blutbild.

Diese in der Tat eigenartigen sekundären Anämien sind von d
sonstigen gewöhnlichen sekundären Anämien tatsächlich deutlich
Blutbild unterschieden, weniger durch ein einzelnes spezifisches Parti
symptom (Megaloblasten, Megalozyten, Poikilozyten), als durch e
gewisse Gesamtheit von Einzelsymptomen (Pleiochromie, erhöhter Ind
mikroskopische Hyperchromie, Lymphozytose).

Dieser Unterschied ist aber nicht darin begründet, daß die sonsti
einfachen Anämien im prinzipiellen pathogenetischen Gegensatz zu die
in Rede stehenden Anämiegruppe stehen; die alte Auffassung, die
matologisch perniziösen Anämien als myelotoxisch und primär im Geg
satz zu den anderen Anämien zu bezeichnen, welche dagegen häm
toxisch und sekundär wären, ist, besonders infolge der wiederhol
diesbzüglichen Hinweise von Pappenheim und Lazarus, jetzt w
allgemein aufgegeben zu gunsten der Ansicht, daß auch die perniz
Anämie bzw. das perniziös anämische Blutbild stets sekundär und eb
falls durch eine hämotoxische Noxe bedingt ist.

Wenn man freilich den Ausdruck „perniziöse Anämie“ im hämat
gischen Sinne als hämatologische Begriffseinheit faßt, d. h. wie jede an
Anämie bloß als Blutsymptom und Blutbild, dann kann freilich auch
Bothriozephalus „perniziöse Anämie“ verursachen, dann gäbe es meh
ursächlich differente Arten perniziöser Anämie. Dann hätte das Beiw
„perniziös“ seine ursprünglich klinisch prognostische Bedeutung verloren
wäre zu einem bestimmten hämozytomorphologischen Stereotyp erst

Wie aber die idiopathische Gaisböcksche Polyglobulie etwas
ınderes ist als eine Höhenluft- oder Emphysemerythrozytose trotz
gleichen Blutbildes und prinzipiell gleichen pathogenetischen Zustande-
kommens des Blutbildes, so ist auch eine Bothriozephalusanämie etwas
ınderes als eine echte perniziöse, d. h. Biermersche Anämie, obwohl
lie symptomatische Blutanämie in beiden Fällen pathogenetisch und
norphologisch gleichen Charakter hat.

Man kann einwenden, daß auch pathologisch-anatomisch der Be-
und bei perniziöser und tödlicher Bothriozephalusanämie identisch sei.
)agegen ist zu sagen, daß außer der verschiedenen Ätiologie und Prognose
ei der Bothriozephaluskrankheit die Anadenie zu fehlen scheint.

Ähnliches gilt für den Begriff der lobären Pneumonie. Auch diese
t nur ein klinischer Symptomkomplex (bestehend aus Lungenbefund
nd Krankheitserscheinungen), aber noch kein ganzes Krankheitsbild,
ı dem ja doch noch eine ätiologische Aussage gehört, und auch hier
ıt eine Fränkel-Pneumonie andere Nebenerscheinungen, Verlauf und
ognose als eine Friedländer- oder Streptokokkenpneumonie; dasselbe
lt von den Meningitiden usw. Ganz ebenso liegt es mit der Biermer-
hen und der Bothriozephalusanämie.

Das beiden gemeinsame ist das symptomatische Blutbild. Dieses
rursacht sowohl der Bothriozephalus wie das unbekannte Toxin des
ɔrbus Biermer. Aber der Krankheitsverlauf beider ist nicht identisch,
ıd auch pathologisch anatomisch fehlt beim Bothriozephalus die An-
enie. Ergo und item, wenn perniziöse Anämie ein bestimmtes Krank-
itsbild ist, eine nosologische Totalität, dann verursacht der Bothrio-
ɔhalus diese Krankheit nicht, sondern nur einen symptomatischen
rtialkomplex dieser Krankheit.

Die Anämie bei Biermerscher Krankheit, i. e. die perniziöse
ıämie s. str. ist also nur ein besonderer Spezialfall des Auf-
tens eines perniziös anämischen Blutbildes; dieses aber ist
e hämosemiologisch besonders ausgezeichnete Anämieform, die ihren
men davon hat, daß sie besonders bei der perniziösen Biermerschen
ämie beobachtet wird, kommt aber auch anderswo sonst noch, z. B.
der relativ weniger gefährlichen Bothriozephaluserkrankung, vor.
ämie schlechtweg, sekundäre Anämie, hyperchrome Anämie bedeutet
s nur ein Blutbild, nur „perniziöse Anämie" bedeutet einen ganzen
ıischen Komplex, und keine Krankheit.

Ferner unterschied Pappenheim strenger als bisher die sekun-
en hämopathischen Anämien in solche hyperchromer und in solche
ochromer Natur. Denn nicht nur die einfach hypochromen Anämien
es, die sekundär sind, und nicht alle sekundären Anämien sind

hypochrom. Diese letzteren, die sogen. einfach sekundären Anämie decken sich eben nur im großen und ganzen mit dem Begriff der g wöhnlichen symptomatischen Anämien der Autoren.

Es gibt vielmehr auch sekundäre hämotoxische hyperchrome Anämie bzw. auch die hyperchromen Anämien sind hämotoxisch und son sekundär und eine bloße Unterart dieser ist auch die perniziöse Anäm die somit ebenfalls sekundär und primär hämotoxisch, und keinesfa primär ist.

Weiter unterschied Pappenheim alle sekundären Anämien ((einfachen und die hyperchrom hämotoxischen) in direkt sekundäre u in indirekt sekundäre oder symptomatische Anämien, und behaupt daß auch hyperchrome hämotoxische Anämien symptomatisch auftret können. Die gewöhnlichen symptomatischen hämotoxischen Anämi sind ja allerdings zumeist nur einfach hypochrome, doch gäbe es au hyperchrome hämotoxische Anämien symptomatischer Art. Es si also nach Pappenheim die im Gefolge von Krankheiten auftretend begleitenden hämopathischen Anämien nur meistens, nicht stets, e fach sekundäre hypochrome Anämien. Hier ist die Grundkrankheit die i direkte, das von der Krankheit produzierte Hämotoxin die direkte Ursac der Anämie des Blutes. Aber nicht alle hypochromen Anämien si symptomatisch. Experimentell gibt es auch direkt sekundäre Blutgi anämien dieser hypochromen Kategorie, z. B. bei Pyrogallol, und nicht a symptomatischen Anämien sind hypochrom, vielmehr gibt es auch solc hyperchromer Natur (Leukanämie, Knochenkarzinose). Einfach hyp chrom sind schließlich auch die meisten myelopathischen Anäm myelometaplastischer Natur (Myelome, Tumoranämien), sowie die (perimentellen myelotoxischen[1]) Saponinanämien. Somit zerfallen hypochromen Anämien in:

A. Hämopathische,
 a) posthämorrhagische,
 b) hämotoxische (direkt hämotoxische: Pyrogallol; symptomatisc z. B. Morbus Banti, Karzinom).

B. Myelopathische,
 a) myelometaplastische (Sarkom, Myelom),
 b) myelotoxische (Saponin);

bzw. die hypochromen hämotoxischen Anämien zerfallen in direkt häm toxische (Pyrogallol) und symptomatische (Karzinom, Morbus Banti).

---

[1]) Gewisse Karzinomanämien mit Knochenmarksmetastasen sind hyperchrom gleichzeitiger Myelotoxikose.

Pappenheim unterscheidet also die sekundär symptomatischen Anämien in direkt sekundäre und in indirekt sekundäre oder symptomatische. Es deckt sich somit der Begriff der hypochromen hämotoxischen Anämie nicht mit dem der symptomatischen, d. h. indirekt sekundären Anämien, und der der symptomatischen hämotoxischen Anämien nicht mit dem der hypochromen Anämien. Einmal gibt es bei den hypochromen Anämien auch direkt sekundäre, und andererseits finden wir bei den hyperchromen Anämien auch symptomatische (z. B. Knochenkarzinose, die hyperchrome Anämie bei akuter myeloider Leukämie usw.).

So gibt es andererseits unter den direkten sekundären Blutgiftanämien auch hyperchrome Formen, z. B. die experimentelle Pyrodinanämie, die Bothriozephalusanämie, der Morbus Biermer; bzw. die hyperchromen Formen sind ebenfalls zum Teil direkt sekundär (Bothriocephalus, Pyrodin), zum Teil symptomatisch (Leukanämie, Knochenkarzinose). Diese hyperchromen symptomatischen Anämien sind allerdings im Blutbild nach nur perniziosaähnlich, nicht typisch perniziosaförmig.

Es ist nach Pappenheim jede Anämie in erster Linie ein bloßes Blutsymptom, ein symptomatisches Blutbild, und zwar an der erythrozytären Komponente, allein der Ausdruck „perniziöse Anämie" bedeutet eine Krankheitsbezeichnung (essentielle Anämie). Ihr symptomatisches Blutbild ist eine hyperchrome hämotoxische Anämie direkt sekundärer Natur aber kryptogener Ursache (also idiopathisch). Primär ist sie nur im Sinne von primär hämopathisch bzw. insofern, als etwaige weitere Krankheitssymptome erst ihre weiteren Folgen sind.

Ob eine hämotoxische Anämie hypochrom oder hyperchrom ist, drückt sich nach Pappenheim lediglich an den Eigenschaften des roten Blutbildes (Mikroskopie, Hb-Gehalt, Index) aus, das besonders mikroskopisch stets sehr charakteristisch ist. Es sind solche in dieser Hinsicht hyperchrome Anämien mit typischen charakteristischen rotem Blutbild zum Teil fraglos und sicherlich auch indirekt symptomatisch (Knochenkarzinose, Leukanämie). Das sogen. perniziös anämische Blutbild, die perniziöse Anämie im hämatologischen Sinne, ist eine besondere Form und Unterart hämotoxisch hypochromer Anämie, ausgezeichnet durch besondere Form der Leukozytose; sie ist eine hyperchrome Anämie, die mit bestimmtem Leukozytenbild (leukopenische Lymphozytose) einhergeht, sowohl im Falle des Morbus Biermer wie im Falle des Bothriocephalus. In beiden Fällen ist diese besondere Form hyperchromer Anämie, ist das perniziös anämische Blutbild stets direkt sekundäre Folge der phanerogenetischen oder kryptogenetischen hämotoxischen Noxe.

Also der weiteste rein hämatologische Begriff ist die hyperchrome

hämotoxische Anämie, die sonst symptomatisch und direkt sekund
auftritt.

Zu der direkten sekundären Form gehört als Unterart das perniz
anämische Blutbild, das eine hyperchrome direkt sekundäre Anämie r
begleitender leukopenischer Lymphozytose vorstellt.

Und ein bestimmter Spezialfall dieser ist wieder die kryptoge
perniziöse Anämie, d. h. die Anämie bei Morbus Biermer und die Bothr
zephalusanämie.

Die Frage ist nur, ob es auch indirekt deuteropathische, d
also symptomatische hyperchrome Anämien vom Blutbil
charakter der perniziösen Anämie gibt, ob diese Unterart hyp
chrom hämotoxischer Anämie, also das komplett perniziös-anämis
Blutbild als solches, d. h. hyperchrome Anämie + leukopenische Ly
phozytose, symptomatisch (indirekt sekundär) im Gefolge und Verl
anderer Hauptkrankheiten (etwa bei Karzinom) auftritt. Diese Fr
ist es, die uns weiter unten eingehend beschäftigen soll, eine Fr
von ebenso großer theoretischer, wie von praktisch diagnostischer B
deutung. Diese Frage wird von der Mehrzahl der Hämatologen Eh
lichscher Schule, neuerdings besonders von Türk, energisch bestritt
Ob mit Recht, soll speziell in Hinsicht auf das Karzinom untersu
werden.

Indessen kann man jetzt schon soviel sagen, daß zweifellos
Leukanämie, speziell bei der lymphatischen Form, in Gestalt der s
lymphämischen Lymphanämie Fälle symptomatischer hyperchro
Anämie mit relativer Lymphozytose existieren, die dem Blutbild n
völlig als typische Perniziosa imponieren und von dieser nicht lei
zu unterscheiden sein dürften.

Hierher gehören die Fälle des sog. Übergangs perniziöser Anämie
Lymphämie (der nach Pappenheim nur ein scheinbarer sympto
tischer, kein wahrer nosogenetischer ist); erst jüngst hat Ellerman
dieser Frage wieder erneutes Interesse zugewendet.

Hirschfeld hat einen Fall beschrieben, der intra vitam völlig
Biermersche Krankheit auch dem Blutbild nach imponierte und p
mortem sich als lymphatische Leukämie erwies.[2]) (Umgekehrt e
stieren Fälle [E. Fraenkel, mündliche Mitteilung an Pappenheim],
intra vitam mit lympholeukämoidem Blutbild einhergingen und p
mortem den bloßen pathologischen Befund der typischen Biermersc
Anämie darboten.)

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1912.

[2]) Fol. Haem., Bd. XI, Referate, S. 252.

Doch zurück vorerst zum Begriff und zum Wesen der perniziösen Anämie.

Betrachten wir also nur die hämotoxischen Anämien (mit Fortlassung der myelopathischen) — da ja die perniziöse Anämie jetzt ziemlich allgemein nach dem Vorgang von Pappenheim und Lazarus als eine Hämotoxikose, mindestens als eine neben Myelotoxikose auch in erster Linie bestehende Hämotoxikose aufgefaßt wird —, so unterscheiden wir mit Pappenheim hier blutsymptomatologisch a) hypochrome, b) hyperchrome Formen.[1])

Erstere zerfallen grob klinisch in direkt sekundäre (Pyrogallol) und symptomatische (Morbus Banti, Karzinom).

Die letzteren zerfallen in direkt sekundäre (Pyrodin, Bothriozephalus, Morbus Biermer) und in ebenfalls symptomatische perniziosaartige (Karzinom mit Knochenmarksmetastasen).

Noch genauer sind speziell die hyperchromen hämotoxischen (chromotoxischen) Anämien einzuteilen in:

a) perniziosaartige mit sonstigen Leukozytosen
  α) direkt sekundär (Pyrodin, Anaemia splenica infantum),
  β) symptomatisch (Knochenkarzinom);
b) mit typisch perniziös-anämischem Blutbild, d. h. mit leukopenischer Lymphozytose; bisher nur direkt sekundär
  α) mit phanerogenetischer exogener Ursache (Bothriozephalus),
  β) mit kryptogener exogener Ursache (Morbus Biermer).[2])

---

[1]) Bei hypochromen Formen besteht eine Oligochromämie (Hb-Verringerung größer als die Oligozythämie, bei hyperchromer Form umgekehrt eine Oligozythämie, deren absoluter Endwert höher ist, als der Wert der Oligochromämie. Pappenheim nimmt an, daß die relativ geringe Oligozythämie hypochromer Anämien darauf beruht, daß die neugebildeten Erythrozyten zu wenig Hb haben, während der relativ hohe Wert der hyperchromen Oligochromämie darauf beruht, daß die Zahl der Zellen verkleinert ist, aber ihr Farbstoff in kleinsten Schizozyten restiert, die der Zählung entgehen, sich mit dem Plasma mitfärben, während die äußerst großen neugebildeten Erythrozyten sehr viel Farbstoff führen, der eine besondere chemische, funktionell minderwertige Umwandlung (Chromotoxikose) vielleicht zu Kathämoglobin erlebt hat. Pappenheim führt die hypochrome hämotoxische Anämie auf hämolytische Blutgifte, die hyperchrome auf erythrorrhektische Blutgifte von der Art der methämoglobinbildenden Blutgifte (Pyrodin, Toluylendiamin) zurück.

[2]) Wir teilen entsprechend nach Pappenheim die sekundären hämotoxischen Anämien ein:

I. hypochrome (einfach sekundäre [Pyrogallol], und symptomatische Anämien [Morbus Banti]), durch erythrolytische Toxine,
II. hyperchrome, neben der Erythrolyse durch chromotoxisch-erythrorhektische Toxine bewirkte,
  1. bloß perniziosa-ähnliche mit sonstiger Leukozytose; sekundäre (Pyrodin) und

Die Frage ist, ob auch diese letztere symptomatisch, etwa b Karzinom, vorkommt. Daß Karzinom hyperchrome Anämie mit typis mikroskopisch-rotem Bilde macht (Knochenkarzinose), scheint zugegebe Die Frage ist nur, ob dabei auch gelegentlich leukopenische Lymph zytose auftritt.

Die korrekte Haupteinteilung der Anämien hat also nicht na grob klinischen Gesichtspunkten zu erfolgen, ob sie direkt sekund oder symptomatisch, oder ob sie hypochrom oder hyperchrom sir sondern in erster Linie pathogenetisch, ob sie hämotoxisch oder myel pathisch sind. Innerhalb dieser haben wir dann blutsymptomatis hypochrome und hyperchrome Formen, und innerhalb dieser wied direkt sekundäre und indirekt symptomatische zu unterscheid Diese Betrachtung ergibt jedenfalls soviel, daß die hyperchrom Anämien, zu der die Perniziosa gehört, nicht im fundamentalen Gege satz zu den sonstigen sekundären Anämien stehen, also weder prim noch selbst nur primär myelotoxische Anämien sind. Auch sie si sekundär, dabei aber primär hämotoxisch. Lediglich handelt es s bei der Perniziosa im Gegensatz zu den gewöhnlichen hypochr symptomatischen Anämien um eine direkt sekundäre Form kryptoge Ursache, was man gemeinhin also idiopathische Anämie nennt. I Symptom selbst wird als einziges und führendes Symptom zur Kra heitsbezeichnung, alle sonstigen Symptome sind deuteropathisch.

Bei den sonstigen symptomatischen Anämien ist die Anämie solche deuteropathisches Symptom der Krankheit, bei der Perniziosa die Anämie pathogenetisch den sonstigen Symptomen (Myelitis us übergeordnet und antezedent. Daß es aber auch direkt sekundäre hy chrome und symptomatische hyperchrome Anämien gibt, haben schon hervorgehoben. Die bestehende Differenz zwischen den bei Arten hämotoxischer Anämien ist also wohl keine essentielle, sond nur eine graduell akzidentelle. Es gibt auch deutlich sekundäre, ni idiopathische hyperchrome Anämien (Pyrodin), die ganz auf gleic Stufe stehen wie die direkt sekundären einfach hypochromen Anäm (Pyrogallol). Kurz und gut, auch die Perniziosa ist wie alle ande hyperchromen Anämien sekundär und primär hämotoxisch.

---

symptomatische (Anaemia splenica infantum, Leukanämie, Knochenk nose usw.),

2. mit perniziös anämischem Blutbild, d. h. mit leukopenischer Lymphozy angeblich direkt sekundär,
   a) phanerogenetische Formen (Bothriozephalus, Puerperium),
   b) kryptogenetische Formen = eigentliche perniziöse Anämie im eng klinischen Sinne oder Morbus Biermer.

Die hyperchromen Formen sind jedenfalls auch hämotoxisch, doch von iner Hämotoxikose besonderer Art.[1]) Diese Formen zerfallen in allgeıeine hyperchrome, die direkt sekundär und symptomatisch sind, und ı solche mit typischem, d. h. leukopenisch-lymphozytotischem perniziös nämischen Blutbild. Dieses gilt bisher nur als direkt sekundär. Es ist ie Frage, ob es ebenfalls symptomatisch etwa bei Karzinom auftreten ann. Bis jetzt ist die hyperchrome Anämie mit typisch perniziösnämischem Blutbild nur als direkt sekundär beobachtet worden.

A. Pappenheim steht also jedenfalls auf dem Standpunkte, daß die hyperchrome Anämie ganz allgemein nur ein morphologisch bestimmt harakterisiertes symptomatisches erythrozytäres Blutbild ist, daß es erschiedene verschieden verursachte derartige hyperchrome sekundäre nämien gibt, deren eine bloße Unterform das perniziös-anämische lutbild mit leukopenischer Lymphozytose ist. Von diesem wieder ist ne Form die phanerogenetische Bandwurmanämie, eine andere Form, e echte, i. e. kryptogenetische, eigentliche perniziöse Anämiekrankheit ı engeren Sinne; Perniziosa-Anämie deckt sich demnach nicht mit m pernizös-anämischen Blutbild. Letzteres findet sich auch bei anderen ders verursachten Krankheiten, und die perniziöse Anämie geht vielch, in der Remission, ohne solches einher. Bisher ist zwar die hyperome Anämie direkt sekundär und symptomatisch beobachtet worden, e Unterform, das perniziös anämische Blutbild, aber meist nur direkt undär (Ausnahme: lymphatische Leukanämie). Die Frage ist, ob es nptomatisch bei Karzinom vorkommt."

Die hämosemiologischen Hauptcharaktere eines anämischen Blutles sind nach Pappenheim (Grundriß der hämatol. Diagnostik) im en Blutbild gelegen. Sie sind bei einer hyperchromen[2]) hämotoxischen ämie repräsentiert im erhöhten Index = pleiochrome Anämie (pleioome Oligozythämie); ferner mikroskopisch extremer hyperchromer sozytose degenerativen Charakters (äußerst große Megalozyten und throrrhektisch abgesprengte Schizozyten), vielfach lipolytische Poikilose dieser Anisozyten, dazu erhöhte Hyperoxyphilie der Aniso-Poizyten.

Dazu treten speziell bei perniziös anämischem hyperchromen Blutan der leukozytären Komponente Plättchenmangel und leukopenische

[1]) Prototyp der hyperchromen Anämien: das erythrorrhektische Blutgift Pyrodin; hypochromen Anämien sind erythrolytischer Natur mit herabgesetzter Resistenz. typ: Helvellasäure. Dazwischen Zwischenformen: Pyrogallol, Gallussäure: hypoı mit erhöhter Resistenz, Saponin: myelotoxisch mit herabgesetzter Resistenz usw.

[2]) Die hypochromen Anämien sind hämopathisch, hämotoxisch und myelopathisch, yperchromen Anämien jedenfalls auch und in erster Linie hämotoxisch.

Lymphozytose. Ferner von sonstigen Symptomen manchmal erhöl Resistenz der Erythrozyten, Retinalblutungen, Siderose.

Es setzt sich also das perniziös-anämische Blutbild zusammen a pleio-hyperchromer Anämie am roten Blutbild mit Plättchenarmut u leukopenischer Lymphozytose.

Die hyperchrome Anämie ist der weitere blutsymptomatische I griff. Er findet sich mit sonstiger Leukozytose verbunden bei den v schiedenen sonstigen hämochromotoxischen Ursachen (bei Pyrodin, T luylendiamin als direkt sekundäre hyperchrome Anämie, bei aku Leukanämie und Anaemia splenica infantum als symptomatische hyp chrome perniziosaähnliche Anämie).

Es findet sich hyperchrome Anämie mit leukopenischer Lymp zytose, also das typische perniziös-anämische Blutbild, direkt sekun bei Bothriozephalus und bei kryptogenem Morbus Biermer; es ist Frage, ob ein solches komplettes perniziös-anämisches Bl bild auch symptomatisch, etwa bei Karzinom, zur Beoba tung gelangen kann und in einwandsfreier Form daselbst l schrieben ist.

Als konstant vorhandenes und sicher nachweisbares Zeichen perniziös-anämischen Blutbildes nimmt also Pappenheim das Laac sche Symptom der Hyperchromie der anämisch degenerierten anisozytä Erythrozyten an. Da das perniziös anämische Blutbild eine Unterf hyperchromer Anämie ist, ist ihr obligatorisches hämomorphologis Symptom die Hyperchromie der hämotoxisch degenerierten anämisc Erythrozyten. Ploiochromer Index allein genügt nicht. Es muß charakteristisches mikroskopisch morphologisches rotes Blutbild d sein: extreme Anisozytose hyperchromer Erythrozyten oft mit Neig zu ovoider Form.[1])

Schon Hayem fand bei seinen Analysen, „daß bei der progressi perniziösen Anämie die Zahl der roten Blutkörperchen außerordent gering sein, ihr ‚Wert‘ (Hb-Gehalt) indes normal oder die Norm ü steigen kann.“

Laache hat zuerst die Erklärung für diesen Befund gegeben, dem er nachwies, daß die Erhöhung des durchschnittlichen Blutkörpercl wertes „darauf beruhe, daß bei der progressiven, perniziösen Anä rote Blutkörperchen vorkommen, welche an Größe und Hb-Reich die normalen übertreffen.“

„Das direkt pathognostische und differential-diagnostisch spezifi

[1]) Anisozytose als solche findet sich auch bei hypochromen Anämien. Dort prävalieren an Zahl die normal großen Erythrozyten. Hier fehlt diese interme Größenzone oder ist kleiner als die Masse der extremen Größengrade.

riterium der hyperchromen Anämien im allgemeinen und des perniziös-
nämischen Blutbildes im besonderen," sagt Pappenheim, „ist bei
ligochromämie und Oligozythämie der erhöhte Färbeindex und sein
orphologisches Substrat, die zelluläre anisozytäre Hyperchromie."

Nach Pappenheim ist diese Hyperchromie als ein Symptom der
egeneration des Blutes bzw. des Blutfarbstoffes aufzufassen. Der
nterschied der hyperchromen und hypochromen hämotoxischen Anämien
gt nach Pappenheim nicht in der besonderen regenerativen Reaktion
s myelotoxischen Markes, also in einer sekundär regenerativen spezi-
ch hyperchromen anämischen Disposition, sondern in der Besonderheit
r exogenen anämisierenden Noxe, die sich in einer spezifischen primären
ythrozytendegeneration markiert, bzw. er deutet das spezifisch hyper-
rome anämische Blutbild nicht als regenerativ wie die Ehrlichsche
hule, sondern als primär regenerativ. Das Hämotoxin der hyperchromen
ämien soll seine Analogie in den methämoglobinbildenden Giften
ben und neben seiner erythrolytischen Wirkung zugleich erythrorhek-
ch wirken; die hypochromen hämotoxischen Anämien dagegen würden
rch bloß erythrolytisch wirkende Toxine bedingt. Es soll aber nicht
schwiegen werden, daß die Forscher, die auf dem Boden der Ehr-
ischen Schule stehen (Naegeli, Türk, E. Meyer), in der Hyper-
omie umgekehrt den Ausdruck nur einer besonders starken, wenn
h unzweckmäßigen (embryoiden) myelogenen, nämlich megaloblastisch-
alozytären Reaktion und regenerativen Hb-Neubildung sehen; es
n unzweckmäßig große Erythrozyten mit abnorm viel Farbstoff ge-
et werden, um den Blutverlust möglichst zu decken. Hiernach
de es sich bei den hyperchromen Anämien und speziell bei der per-
ösen Anämie nur um eine individuell und dispositionell besondere
ifische Reaktion auf einen beliebigen unspezifischen hämotoxisch
nisierenden Reiz hin handeln. Das diese Anämieform Auszeichnende
e nach dieser Ansicht nicht die besondere Form der exogenen aus-
nden Ursache und ihre direkte Wirkung, sondern die indirekte reak-
Gegenwirkung, d. h. die besondere regenerative Disposition des von
anämisierenden Noxe befallenen Knochenmarks, also die innere causa
lisponens.

Diese Hayem-Laachesche Hyperchromie[1]) soll also nach Naegeli,

[1]) Bei der Feststellung eines Färbe-Index sind folgende Momente zu berücksichtigen:
1. Zählt man bei starker Anisozytose und Poikilozytose alle kleinsten Hb-Splitter
ythrozytäre Individuen mit, wird der Index zu klein; vernachlässigt man sie, wird
groß.
2. Bei einem Index muß angegeben sein, mit welchem Apparate das Hb bestimmt
n ist; ein Wert Hb 60% nach Sahli ist nicht identisch mit einem gleichen Wert
Fleischl, Tallquist oder Plesch.

Türk, Erich Meyer durch ein Mehr und relatives Zuviel von g wöhnlichen echtem vollwertigen Hb im Verhältnis zur Erythrozytenza zustande kommen, dagegen nach Pappenheim durch eine funktion minderwertige chromotoxische chemische Abwandlungsform des Hb b dingt sein, die bei erhöhtem oder selbst normalen Färbvermögen Verhältnis zum Fe-Gehalt infolge partieller Stabilität der OH-Grupp zu wenig Sauerstoff bindet (vielleicht Kathämoglobin) und durch direk Vergiftung des Hb zustande kommt. Derartige Umwandlungsproduk des Hb fänden sich nach Pappenheim besonders bei den Chromoto kosen (Methb und Hämatin) und Erythrorhexis[1]) (Plasmoschise, Schiz zyten) nebst Pachydermie (erhöhte Resistenz), hervorrufenden Meth bildenden Blutgiften, wie Toluylendiamin, Pyrodin.[2])

Ob diese Hypothese den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, w uns die Zukunft lehren, allein es steht jedenfalls schon jetzt fest, d gewisse met-hb-bildende Blutgifte ein perniziosa-ähnliches, typisch hyp chrom-anämisches Blutbild erzeugen können. So haben die experime tellen Arbeiten von A. Pappenheim und von Domarus mit Pyrod Hydroxylamin, Toluylendiamin in der Tat hyperchrom anämische p niziosa-ähnliche Blutbilder mit extremer Anisozytose hyperchromer Mega und Mikrozyten ergeben; auch ein Fall von Ehrlich-Lindenthal v perniziöser Anämie bei Nitrobenzolvergiftung lieferte ein derartiges p niziosa-ähnliches hyperchrom anämisches Blutbild, d. h. eine hyperchro Anämie. Nur die leukopenische Lymphozytose und die Plättchenunt drückung gelang es bisher mit diesen Blutgiften allein nicht experime tell zu erzielen. Diese symptomatischen Reaktionen sind aber auch nicht durch das eigentliche erythrotoxisch anämisierende Toxin zu v anlassen, sondern durch besondere leukotaktische und globulinolytis Neben- und Partialkomponenten.

Unter dem Ausdrucke „perniziöse Anämie“ bezeichnen also Autoren etwas verschiedenes. Die einen nur ein rotes Blutbild, Blutsymptom, dessen Charakteristikum extrem anisozytäre hyperchro

---

[1]) Die erythrolytischen Blutgifte (Saponin, Helvellasäure) machen hypochr Anämie.

[2]) Pappenheim stützt diese Behauptung unter anderem dadurch, daß bei di Vergiftungen unter gewissen Umständen die zirkumskript hyperoxyphilen hämoglobinä schen Heinzkörper gebildet werden. Diese bestehen allerdings nicht direkt aus Me bieten aber partiell und zirkumskript denselben hyperchromen Färbungseffekt dar, die perniziös-anämischen Makrozyten in toto darbieten.

Ferner findet man bei Pyrodinvergiftung der Vögel (Kasarinoff), daß ge die kleinsten degenerierten Erythrozyten hyperchrom werden, während die neugebild großen Jugendzellen polychromatisch erscheinen.

Makro- und Mikrozyten (in Verbindung mit Plättchenarmut und Lymphozytose) sind; diese Autoren behaupten, daß die verschiedensten Ursachen (eventuell auch Karzinom) perniziöse Anämie, d. h. dieses Blutbild hervorrufen können (Engel u. a.). Andere Autoren verstehen unter perniziöser Anämie eine ganze klinisch-nosologische Entität, deren wesentliches Kriterium die kryptogenetische Ätiologie der anämisierenden Hämotoxikose ist; diese Krankheit der essentiellen hyperchromen Anämie mit Lymphozytose hat in ihrem charakteristischen Verlauf meist, aber nicht immer (remittierte Formen), ein perniziös-anämisches rotes Blutbild. Nach Ansicht der Forscher, die schon das charakteristische Blutbild als perniziöse Anämie bezeichnen, wo also das Symptom oder Blutsymptombild als Gruppenbezeichnung für die Krankheit steht,[1]) der Krankheit den Namen gibt, würde in solchen Remissionsperioden keine perniziöse Anämie vorliegen. Wer den Ausdruck aber als Krankheitsbezeichnung für die Totalität einer bestimmten, auch ätiologisch charakterisierten Krankheit verwendet, muß sagen, daß in der Remission der zurzeit immer noch perniziosakranke Patient blutsymptomatisch nur eine einfache hypochrome hämotoxische Anämie darbietet.

Dieselben Forscher, die den Ausdruck „perniziöse Anämie“ als hämatologischen, nicht klinischen Begriff fassen, also eine Perniziosa verschiedenster Ursache im Prinzip zulassen, bemühen sich gleichwohl, sie trotzdem als eine ganz besondere Spezifizität zu bewahren, die allen anderen sekundären und symptomatischen Anämien entgegenstehen solle (daher idiopathische, primäre, essentielle usw. Anämie), und speziell ihre karzinomatöse Ätiologie zu leugnen. Dieses Blutbild soll durch keine der üblichen bekannten Ursachen (außer allenfalls Bothriozephalus) erzeugt werden können, vor allem nicht durch Karzinom. Das wurde geradezu zu einem schulmäßigen Dogma. Wo bei Karzinom etwas derartiges beobachtet wurde, war es tatsächlich meist kein typisch perniziös-anämisches, sondern nur ein atypisch perniziosa-ähnliches hyperchromes, oder überhaupt gar nur ein einfaches hypochrom-anämisches Blutbild. Wurde aber tatsächlich einmal wirklich das typische Blutbild beobachtet, so sollte dieses um keinen Preis ein auf das Karzinom zu beziehendes Blutbild sein, sondern es sollte jetzt vielmehr Koexisistenz von Karzinom und Biermerscher perniziöser Anämiekrankheit vorliegen, denn das perniziös anämische Blutbild sei nur direkt sekundär, nie symptomatisch.

Obwohl also diese Schule unter perniziöser Anämie sonst nur einen hämatologischen Symptomenkomplex, ein besonderes Blutbild versteht — sobald es sich bei Karzinom findet, wird es als eigene Krankheit proklamiert.

[1]) Wie Pneumonie, Meningitis.

Nach Naegeli z. B., der u. a. diese Auffassung vertritt, wür also eine sonstige hyperchrome Anämie bei Karzinom, besonders we Myelozyten gefunden werden, noch keine perniziöse Anämie bei Karzinc sein, sondern nur eine symptomatische perniziosa-ähnliche hyperchroı Knochenmarksanämie mit Myelozytose; besteht aber leukopenische Lyı phozytose, dann soll Koexistenz von Karzinom und Biermerscher A ämie anzunehmen sein.

Ich habe mich bemüht, im Vorausgehenden klarzulegen, daß c Begriff der progressiven perniziösen Anämie bei den Autoren durcha noch nicht in einheitlichem Sinne aufgefaßt wird.

Wir wollen deshalb im folgenden bemüht sein, um jedes Mißv ständnis zu vermeiden, mit Pappenheim streng korrekt den Ausdru perniziöse Anämie nur als spezifische Krankheitsbezeichnung zu v wenden und überhaupt folgende Begriffe scharf voneinander zu trenne

I. Die klinische (kryptogenetische) progressive perniziöse Anän s. str., eine umschriebene ätiologisch einheitliche Krankheit mit eigen Verlauf, Prognose und Therapie (Morbus Biermer nach Pappenheir

II. Die perniziöse Anämie im weiteren hämatologischen Sinne, d. das rote hyperchrom-anämische Blutbild (hyperchrome Anämie), also bloßer hämatologischer Blutsymptomkomplex verschiedener Ätiologie,

a) mit sonstiger Leukozytose (z. B. bei Anaemia splenica infantu Leukanämie usw.),

b) als perniziös-anämisches Blutbild mit leukopenischer Lymph zytose und Plättchenmangel, d. i. das gesamte Naegelische Blutbild typischen perniziösen Anämie = perniziös-anämisches Blutbild na Pappenheim: rotes hyperchrom-anämisches Blutbild + leukopenisc relative Lymphozytose + Plättchenarmut (außer bei Morbus Biermer b her nur noch bei Bothriozephalus, seltener im Puerperium beobach = phanerogenetische perniziöse Anämie).

Das Charakteristikum dieser hyperchromen Anämien ist der erhöl Index bei bestehender Oligozythämie, also eine relative pleiochro Oligochromämie neben Oligozythämie, mikroskopisch verbunden mit e tremen Graden hyperchromer Erythrodegeneration (Anisozytose, Poiki zytose). Zum gesamten perniziös-anämischen Blutbild tritt dazu nc leukopenische relative Lymphozytose und Plättchenarmut. Die mit p niziös-anämischem Blutbild einhergehenden Erkrankungen darf ma streng genommen, klinisch nicht als eigentlich perniziöse Anämien l zeichnen, denn sie besitzen unter Umständen eine ganz andere Thera und Prognose, als die eigentliche Biermersche Form (perniziöse Anän im engeren Sinne) und sind bei Beseitigung der exogenen Noxe heilb

Wenn wir im folgenden die Beziehungen von perniziöser Anän

m Karzinom bzw. von Karzinom zu perniziöser Anämie untersuchen len, so handelt es sich danach nicht um die Frage, ob das Karzinom ie echte (Biermersche) perniziöse Anämie verursacht (denn das rfte naturgemäß im Prinzip unmöglich sein, da zur Biermerschen ämie ein kryptogenetisches Toxin unbekannter Natur gehört), sondern lmehr darum, ob das Karzinom unter Umständen ein perniziös-ämisches Blutbild verursachen kann, bzw. ob die bei Karzinom auf-tenden begleitenden hämotoxischen Anämien unter Umständen hyper-rom (von erythrorhektischem, methb-bildenden Charakter) und zu-ich mit relativer Lymphozytose verbunden erscheinen können oder ob solchen Fällen wirklich stets nur eine echte (Biermersche) perniziöse ämie neben Karzinom, aber ohne genetischen Konnex mit diesem, tritt.

Es interessiert uns nun die Frage, und wir werden in Folge die ügliche Literatur einer eingehenden kritischen Analyse zu unter-ien haben, ob im Verlaufe von Karzinomerkrankungen symptoma-he perniziöse Anämien im weitesten inkorrekten hämatologischen ie zur Beobachtung gelangen, und, wenn es der Fall ist, ob das h unseren jetzigen Vorstellungen nur hyperchrome Anämien im all-einen oder volle spezifische perniziös-anämische Gesamtblutbilder leukopenischer Lymphozytose gewesen sind. Ferner, ob diese per-ösen Anämien im hämatologischen Sinne durch das Karzinom be-t waren, oder ob in solchen Fällen wirklich stets nur eine Koexi-z zweier Krankheiten, der Biermerschen Anämieform und des inoms, vorlag und angenommen werden mußte.

Wir werden also im Folgenden zu untersuchen haben, ob und in-veit überhaupt bei Karzinom Anämien beobachtet worden sind, die Anspruch erheben können, heute noch als „perniziös" in irgend-n Sinne bezeichnet zu werden.

Wir geben zu, daß eine Verbindung eines spezifischen perniziösen ntblutbildes (im strengsten Naegelischen Sinne) mit Karzinom, sie vorkommt, in der Tat unter Umständen bloß für eine Koexi- und Koordination zweier ganz gesonderten Krankheiten sprechen e, wie die meisten Anhänger Ehrlichs (Naegeli, Bloch, La-s, Türk, mit Ausnahme von Engel) dieses wollen. Unbedingt ndig ist diese Annahme aber nicht; der klinische Verlauf etwa primär vorhandenen ausgedehnten Karzinoms mit nachfolgender ie könnte theoretisch mit gleichem Recht für Subordinationsver-sse sprechen. Die Frage ist nur, ob und wie weit solches tatsäch-eobachtet und in der Literatur niedergelegt ist. Dagegen müßte

wohl aber eine bei und neben Karzinom sich findende allgemeine hyp chrome Anämie des Blutbildes mit unspezifischer Leukozytose unbedi nur auf das Karzinom bezogen werden. Solche perniziosaähnli Anämie würde dann natürlich nicht eine spezifische Biermers (durch das Biermersche hypothetische Toxin bewirkte), sondern e dem Karzinom subordinierte symptomatische deuteropathische hyp chrome Anämie sein. Wenn solche Fälle aber vorkommen und e wandsfrei beobachtet sind, dann müßte doch auch eine eventuell Karzinom beobachtete hyperchrome Anämie mit Lymphozytose, w sonst nichts dagegen spräche, mit gleichem Recht auf das Karzinom zogen werden. Denn warum sollte gerade diese Form hyperchro Anämie dem Karzinom nicht subordiniert sein? Das Auftreten ei leukopenischen Lymphozytose ist doch unter Umständen auch Karzinom als möglich denkbar, und ihr Erscheinen nicht so etwas sonderes, daß es mit karzinomatöser Ätiologie unvereinbar wäre. fragt sich nur noch, ob sie bei Karzinom beobachtet ist.

Die wichtige praktisch-klinische Frage, zwecks deren wir vorliegende Untersuchung anstellen, ist nämlich die, ob es nach d Ergebnis unserer Feststellungen noch möglich und statthaft sein w allein aus dem Blutbilde das Karzinom stets mit Sicherh auszuschließen oder nicht. Wären wir imstande nachzuwei daß das perniziös-anämische Blutbild nicht nur elektiv bei pernizi und Bothriozephalusanämie sich findet, sondern daß auch das Ka nom unter Umständen ein hyperchrom-anämisches oder sogar perniz anämisches Blutbild erzeugen und nicht gar zu selten hervorrufen ka was unsere Untersuchung festzustellen haben wird, so wird auch Differentialdiagnostik im gegebenen Falle stets mit dieser ätiologisc Möglichkeit zu rechnen haben. Dann speziell würde in sonst nicht Karzinom sprechenden Fällen bei typischem perniziös-anämischen B bild nicht mehr mit Sicherheit Karzinom ausgeschlossen werden dür sondern an klinisch okkultes Karzinom zu denken sein.

Aber auch die theoretischen Rückschlüsse, die sich auf Wesen und die Bedeutung der Hyperchromie bei Vorkommen e hyperchromen Blutbildes bei Karzinom ergeben, sind überaus wic Denn wenn man annimmt, daß die hyperchromen Makrozyten meg blastischer Abkunft wären (Naegeli, E. Meyer), so müßten wir Falle einer solchen hyperchromen Anämie bei Karzinom zugeben, auch das Karzinom imstande ist, echt megaloblastische Blutbildung erzeugen[1]) (vielfach legte man nämlich bisher diese Eigenschaft nur

[1]) Zusatz bei der Korrektur: Deshalb, um dieser Ausnahme der Ehrlichs Lehre zu entgehen, bezieht neuerdings Türk die hyperchromen Makrozyten nich echte Megaloblasten, sondern auf Makronormoblasten.

ypothetischen Toxin der Biermerschen Anämie und dem Bothriozephaus latus bei),[1] oder wir müßten die Hyperchromie eben doch anders rklären und nicht auf den Megaloblasten beziehen. Auf alle Fälle üßte dann die oben erwähnte diesbezügliche dogmatische Doktrin reidiert werden.

Es ist seit langem den Klinikern bekannt, daß im Verlaufe von rkrankungen an malignen Tumoren, insbesondere Karzinomen, ein nfluß auf das Blut sich bemerkbar macht. Meist sind es ja einfache kundäre hypochrome Anämien, die man zu beobachten bekommt, und zum Teil sogar nur allgemein kachektischer oder posthämorrhagischer tur sind, wie es die Anämien bei vielen Magen- und Uterus-Karzimen zeigen, die als Resultat vieler kleiner Blutungen aus dem zerlenden Tumor sich repräsentieren.

Otto Naegeli teilt die Momente, die bei bösartigen Tumoren eine utveränderung bewirken können, in folgende:

1. Toxine der Tumoren.
2. Blutungen bei Zerfall des Tumors.
3. Sekundärinfektionen, die durch den jauchigen Zerfall begünstigt rden und eine Anämie erzeugen können.
4. Direkte Zerstörung der Organe der Erythropoese.

Wenn Blutungen oder Sekundärinfektionen eine Anämie erzeugen, wird diese, wie schon gesagt, gewöhnlich von einfach-sekundärem, ser gesagt hypochromem Charakter sein; also ausgezeichnet durch n niedrigen Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen, deren Zahl allel oder sogar weniger stark als das Hämoglobin zu fallen bzw. her sich zu ersetzen pflegt.

Die direkte Zerstörung der Organe der Erythropoese durch gutartige noren führt zu einer myelophthisischen Anämie, die aber gewöhn- nie den Typus der hyperchromen hat, sondern ebenfalls den ein- -sekundären Charakter besitzt; so verlaufen die Fälle von Myelomen Knochenmarkes sogar mit einfachen Anämien, die zum Teil, wie der einfachen lymphatischen Leukämie und Pseudoleukämie mit ulläretablierung, sehr geringfügig sein können.

Hans Hirschfeld berichtet in seiner Zusammenstellung der Fälle Knochenmarkstumoren über sieben von ihm in der Literatur gemelte Fälle von sogenanntem Myelom, die in der Beschreibung lich nur sehr geringfügige anämische Veränderungen des Blutes en.

---

[1]) Indessen auch bei hyperchromer Anaemia splenica infantum und myeloischer nämie sind echte Megaloblasten, d. h. embryonale Reaktion beobachtet worden.

2*

Wo also bei einer Knochenkarzinose eine bloße hypochrome Anäm besteht, könnte diese bloß mechanischer Raumbeschränkung und Su stitution des Erythroblastengewebes ihr Dasein verdanken; wo aber ei hyperchrome Anämie besteht, kann und darf diese nicht auf die blo mechanische Myelophthise bezogen werden, sondern muß doch wohl me erythrochromotoxischer Natur sein.

Als das wichtigste Moment der Entstehung einer Anämie bei bö artigem Tumor müssen wir demnach die Hämotoxine ansehen, die vo Tumor produziert werden, gleichviel ob er im Magen, Uterus, Mamn oder Knochenmark seinen Sitz hat; nur können im letzten Falle zu d Anämie noch die Charaktere des Blutes bei Knochenmarkstumoranämi hinzukommen; ich meine das Auftreten der Myelophthise mit den i eigenen myelozytotischen Zellformen. Je nachdem nun diese Toxi eine einfache erythrolytische Komponente oder noch eine erythrorhe tisch-chromotoxische besitzen, bekämen wir nach Pappenheim ei einfache Anämie mit hypochromem Blutbild, oder eine solche mit de degenerativ-anämischen Blutbild der Hyperchromie.

In der Literatur werden die verschiedensten primären und seku dären Knochenmarkstumoren als ein klinischer Symptomkomplex s generis (Morbus Kahler) angesehen, und die Blutbefunde, die man dal erhalten hat, nicht auf die besondere Natur des Tumors, sondern hau sächlich auf seine raumbeschränkende Eigenschaft bezogen, obschon d Malignität des Karzinoms auch Rechnung getragen wurde.

So schreibt Frese, daß bei Karzinosis des Knochensystems un dem Einfluß des Krebsgiftes ein schwerer Zerfall der roten Blutkörp chen stattfindet (was aus der Siderosis der inneren Organe hervorgeh und daß trotz der Umwandlung des Fettmarks in Lymphoidmark Regeneration infolge der Einschränkung des Knochenmarks durch Tumormassen nicht mit dem Untergange schritthalten kann; so b kommen wir eine überstürzte Regeneration der roten Blutkörperch und das Auftreten der unreifen Zellen in der Blutbahn. Dieser Meinu schließt sich auch Kurpjuweit in seiner Arbeit „Zur Diagnose v Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbild vollkommen an.

Epstein dagegen erklärt, daß die Auswanderung der unreifen rot Zellen aus dem Knochenmark nur zum kleinen Teil durch den Einfl der Raumbeschränkung auf die Regeneration bedingt wird, hauptsäc lich aber als eine chemotaktische Eigenschaft der Stoffwechselproduk der Tumoren auf die Knochenmarkszellen aufzufassen sei.

Nach Pappenheim, dem wir uns anschließen, können folgen Momente zur Ausschwemmung der unreifen Elemente des Knoche

narks führen — übernormale regenerative Reizung vom Blut aus, die
u aktiver Auslockung führt, und direkte mechanische Irritation des Ge-
vebes durch Raumbeschränkung infolge der Tumormassen und durch
ie Myelotoxikose, die zur passiven Reizungserythroblastose der ge-
vucherten Erythroblasten führt; oft ist beides kombiniert, indem die
ämotoxische Blutanämie regenerative Ansprüche nicht an das normale,
ondern das myelometaplastische oder myelotoxische Mark stellt; beides
ihrt zum Auftreten von Megalo- und Normoblasten im Blute; nie aber
ann eine einfache mechanische Raumbeschränkung des Marks allein
n degenerativ-anämisches Blutbild mit hyperchromen megalo-
astisch-megalozytären Zellen erzeugen, denn diese hyperchrome Meta-
asie kommt zustande allein durch Wirkung von Blutgiften nach
nsicht der einen, auf die erythroblastische erythroregenerative Mark-
nktion, die dadurch eine megaloblastische Aberration erleidet (Myelo-
xikose); oder nach Ansicht der anderen durch degenerative Giftwir-
ng direkt auf die kursierenden präformierten Erythrozyten, ist also
lenfalls toxischer (erythrohämotoxischer, myelotoxisch-regenerativer)
tur.

Wir werden daher im folgenden mehr auf die Natur des Tumors
achten haben als auf seinen medullären Sitz, und wenn wir in
Literatur Fälle von Knochenmarksmetastasen der Karzinome (denn
die handelt es sich meistens) mit einem perniziös-anämischen Blut-
le finden, so würde auch hier die hyperchrome Blutfarbstoffver-
ung lediglich auf die uns noch unbekannten erythrotoxischen Toxine
Karzinoms zu beziehen sein.

Wenn ich hiernach im Folgenden die Beziehungen der perniziösen
ämie zum Karzinom behandle, so werde ich versuchen, aus der Lite-
ur festzustellen, ob die daselbst beschriebenen, angeblich perniziösen
ämien bei Karzinom und sonstigen bösartigen Tumoren unseren oben
zisierten modernen Kriterien der perniziösen Anämie standhalten und
klich perniziöse Anämien mindestens in hämatologischem Sinne
en, oder bloße ad perniciem führende schwere extreme Anämien mit
ach sekundär-symptomatischem hypochrom-anämischen roten Blut-
e.

Schon oft wurde das Karzinom als Ursache der perniziösen Anämie
ärt und von verschiedenen Autoren, besonders der französischen und
enischen Schule, als solche anerkannt, oder aber, besonders von deut-
n Autoren, auf das entschiedenste geleugnet. Es war daher an der
dieser Frage erneut gründlich nachzugehen. Hier ist nun schon jetzt
agen, daß viele in der Literatur unter dieser Bezeichnung „Karzinom
perniziöser Anämie“ oder „Karzinom als Ursache perniziöser Anämie“

gefundene und im obigen Sinne verwendete Fälle absolut unbrauchb
und unbeweisend zur Stütze einer solchen Auffassung sind,[1]) da
ohne ausreichende Blutuntersuchungsangaben veröffentlicht wurden, o
mit solchen morphologischen Blutkriterien, die der jetzigen Lehre v
der Natur und dem Blutbild der perniziösen Anämie absolut nic
mehr genügen (bloße Poikilozytose, oder angebliche Megaloblasten,
womöglich gar keine solchen waren usw.). Es kommt aber darauf
ob einwandfrei beobachtete und beschriebene Fälle existieren, wo neb
einem Karzinom eine pleiochrome hyperchrome Anämie extrem anisozy
degenerierte Erythrozyten mit begleitender leukopenischer Lymphozyt
besteht, womöglich derartig, daß diese symptomatologisch wohl charakte
sierte Anämie mit Notwendigkeit auf das Karzinom bezogen werden m
Existieren solche Fälle, dann ist in praktischer Hinsicht bei solch
Blutbefund wohl auch einmal an okkultes Karzinom zu denken;
würde dann festzustellen sein, ob auch sonstige sekundäre perniz
anämische Symptome (Retinalblutungen, Myelitis) auftreten. In ein
Falle muß das karzinomatöse Toxin dem des Bothriozephalus und
Biermerschen Krankheit wesensverwandt sein. Vielfach fehlen n
hinreichend genaue nachprüfbare Blutangaben. In einigen solcher Fä
konnte ich mich indes bei der bekannten Stellungnahme eines an
sehenen hämatologischen Autors zur Theorie der perniziösen Anäm
selbst auch ohne nähere Blutangaben, schon eher auf die Richtigk
seiner Diagnose verlassen (Engel, Bloch, Lazarus). Immerhin wer
wir nach der Nomenklatur Pappenheims in allen solchen etwai
positiven Fällen nicht mehr von „perniziöser Anämie bei Karzino
sondern entweder nur von perniziosa-ähnlicher hyperchromer Anä
oder von perniziös-anämischem Blutbild bei Karzinom zu sprechen hab

---

[1]) Nur äußerst selten ist in der älteren Literatur der morphologische Blutbef
eingehend geschildert. Wir wissen jetzt seit Pappenheim, daß die regenerati
Blutsymptome überhaupt nicht charakteristisch, sondern nur ganz allgemein anämis
und zwar indirekt anämischer, d. h. sekundärer und akzidenteller Natur sind. Es ko
alles auf das Verhalten der erythrodegenerativen Komponente, d. h. auf das Vorhan
sein extremer Grade von hyperchromer Anisozytose an.

Ich muß also, wo solche Angaben fehlen, mich mit dem bloßen Index, d. h.
Anwesenheit einer pleiochromen oligozythämischen Anämie begnügen, wobei mir w
bewußt ist, daß der Grad der Pleiochromie auch hier abhängig und variabel ist
der Art der Zählung (Schizozyten) und dem betreffenden verwendeten Hämoglobinome
der auch vielfach in der Literatur nicht angegeben ist. Ferner braucht die einer pl
chromen Anämie zugrunde liegende mikroskopische Hyperchromie noch nicht
bedingt notwendig mit der für perniziös-anämisches Blutbild obligatorischen extren
Anisozytose vergesellschaftet gewesen zu sein.

Untersuchung.

Die von mir in der Literatur vorgefundenen Fälle[1]) werde ich einer esseren Übersicht halber in folgenden Gruppen besprechen:

I. Fälle von angeblicher perniziöser Anämie, die teils ohne ausreichende Blutbefunde publiziert sind, oder bei denen der mitgeteilte, angeblich perniziös-anämische Blutbefund doch trotz der behaupteten Diagnose keinem heutzutage gültigen Kriterium der perniziösen Anämie entsprochen hat. (Anhang: Fälle angeblich hyperchromer Anämie, die tatsächlich doch nur hypochrom war.)

II. Fälle von hyperchromer Anämie, deren Ätiologie nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf das Karzinom zurückzuführen ist.

III. Fälle von hyperchromer Anämie bei Karzinom:
   1. mit uncharakteristischem weißen Blutbilde;
   2. mit Hyperleukozytose;
   3. mit Leukopenie
      a) ohne relative Lymphozytose,
      b) mit relativer Lymphozytose.

IV. Als Anhang einige Fälle von angeblicher perniziöser Anämie (perniziös-anämisches Blutbild) bei Sarkom.

Gruppe I.

lle der Literatur von angeblicher perniziöser Anämie bei rzinom, die ohne ausreichende Blutbefunde publiziert d, oder bei denen der mitgeteilte Blutbefund keiner perziösen Anämie der neueren Vorstellungen entsprochen hat.

Die in diese Gruppe zu rubrizierenden Fälle der Literatur sind chaus nicht selten. Die älteren Autoren haben dabei aber in ihren rarischen Arbeiten meist nur die morphologischen Veränderungen der len beachtet und wenig Angaben über Zahl und Hämoglobingehalt roten Blutkörperchen gemacht. Die Zytomorphologie der perniziösen

[1]) Ein Teil der Fälle ist mir nur aus Zitaten und Referaten mit ungenügenden angaben, nicht im Original zugänglich gewesen.

Anämie war aber damals noch wenig geklärt und speziell der Begri der Megaloblasten (übrigens bis heute) keineswegs klar und einheitlic der Begriff der mikroskopischen Hyperchromie unbekannt, und die ve schiedensten einfach regenerativen Zustände, die das Blutbild bunt g stalten, wie Polychromophilie und basophile Punktierung, wurden m zum spezifisch perniziös-anämischen Blutbild gerechnet. Kurz, man b zeichnete als perniziöse Anämie hämatologisch jedes abnorm bunte u auffallend stark veränderte Blutbild bei schwerer klinischer Anämi Zum Teil muß ich in diese Gruppe aber auch Fälle und Veröffen lichungen der italienischen, englischen und französischen Forscher stelle deren Originalarbeiten mir nicht zugänglich waren, so daß ich hi meine Untersuchungen auf die Referate in den verschiedenen Zei schriften beschränken mußte.

Die einschlägigen Fälle dieser Kategorie werde ich der Bequemlic keit halber in einer chronologischen Reihenfolge besprechen.

1) **v. Noorden** (1891): Untersuchungen über schwere Anämien. Charité-Annal 1891.

Der Verfasser erwähnt in diesen Untersuchungen einen Fall von angeblich p niziöser Anämie mit schwerer Lues und Carcinoma ventriculi. In diesem Falle nim v. Noorden an, daß die progressive perniziöse Anämie drei Ursachen haben ka 1. die Blutungen, 2. die schwere Lues und 3. der Karzinomknoten in der Magenwa Die unvollkommenen Blutuntersuchungsangaben will ich hier möglichst wörtlich wied geben; leider ist die Zahl der roten Blutkörperchen und ihr Hämoglobingehalt nic angegeben.

Frau Zucker, 52 Jahr alt, vor 16 Jahren luetische Infektionen.

Blutbefund: Starke Poikilozytose, äußerst zahlreiche Mikrozyten. Die rot Blutkörperchen sind sehr ungleich gefärbt. Keine Normoblasten, dagegen wurde Megaloblast gefunden.

(Diese Formen von Blutzellen finden wir aber auch bei anderen schweren A ämien auch nicht perniziösen Charakters, und die Angabe über die ungleiche Färbu (Anisochromie) der Erythrozyten erlaubt uns, nicht irgendwelche Rückschlüsse über d Färbeindex der Zellen zu ziehen. [H.])

Bei der Sektion fand O. Israel einen kirschkerngroßen Tumor nahe dem Pylor

2) **Lubarsch** (1895): Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, Bd. II, 1895.

Lubarsch erwähnt in seiner Arbeit zwei Fälle von Magenkarzinom, einen drit Fall von Magenkarzinom und Phthise und endlich einen vierten von zwei Ileumka nomen, die angeblich alle unter dem klinischen Bilde der perniziösen Anämie verlief und bei denen erst die Sektion die Existenz von Karzinomen ergeben hat. Näh Blutbefunde, an denen man entscheiden konnte, ob wirklich echte perniziös anämis Blutbilder vorlagen, sind aber nicht angegeben. Lubarsch nimmt für seinen viert Fall an, daß es sich um zufällige Komplikation der perniziösen Anäm mit Karzinom handle, in den drei ersten Fällen dagegen hält er den Z sammenhang zwischen Karzinom und perniziöser Anämie für sicher.

Bloch kritisiert in seiner (sub 9) noch zu nennenden Arbeit diese Fälle von ubarsch und hält es für durchaus unberechtigt, diese Tumoren, die ihrer Kleinheit egen erst post mortem entdeckt wurden, mit der Biermerschen Anämie in geneschen Zusammenhang zu bringen. (Wir können dieser Argumentation und diesen Genkengängen Blochs nicht unbedingt beistimmen. Gerade die kleinsten Karzinome ıchen oft schwerste Kachexie und antiproteolytisches Ferment.)

3) **Epstein** (1896): Blutbefund bei metastatischer Karzinose des Knochenmarkes. itschr. f. klin. Med., Bd. XXX, 1896.

„Scirrhus der linken Mamma mit Metastasen in der rechten Mamma, in den axilen, zervikalen und mediastinalen Drüsen, in der Magenschleimhaut. Das Knochenrk aller untersuchten Knochen war Sitz von metastatischen Knoten. Lymphoide ıwandlung des Knochenmarks."

„Zählung der roten Blutkörperchen konnte leider nicht vorgenommen werden. moglobin (Fleischl) 19 %. Poikilozyten, Megaloblasten, Normoblasten."

Epstein sieht das Blutbild als typisch für die perniziöse Anämie an und führt se Veränderung auf das Karzinom zurück. Seite 126 lesen wir folgendes:

„Ist aber wirklich in unserem Falle der spezifische Blutbefund von dem Ergriffenı des Knochenmarks abhängig. Genügt nicht vielmehr das Karzinom als solches, seinen zahlreichen Metastasen zur Erklärung der Blutveränderungen? Sehen wir oft Karzinome verschiedener Organe das Bild perniziöser Anämie erzeugen usw."

Einer objektiven Kritik und Nachuntersuchung ist dieser Fall wie auch die vorgehenden nicht zugänglich, da die Zahl der roten Blutkörperchen nicht angegeben die Morphologie viel zu wenig eingehend geschildert und erörtert ist.

4) **Anton Nauer** (1897): Über perniziöse Anämie. Inaug.-Dissert., Zürich 1897.

Wir finden hier unter den 29 zusammengestellten Fällen von perniziöser progresr Anämie folgenden Fall von angeblicher perniziöser Anämie und Karzinom.

Vidmer, Rudolf, 56 Jahre alt.

Bluntersuchung: Rote Blutkörperchen sehr sparsam; deutliche Poikilozytose, r vereinzelte kugelige Mikrozyten, Flagellaten! Jede weitere Blutangabe t.

Sektion: Anaemia perniciosa progressiva. Beginnendes Karzinom des Pylorus.

Auch hier nimmt der Autor bloße Kombination des Karzinoms mit der angebn perniziösen Anämie an.

5) **A. Lazarus** (1900): „Anämie". Nothnagels Handbuch, Bd. VIII.

Seite 105 lesen wir folgendes: „Ich selbst hatte Gelegenheit zwei Fälle zu sehen. dem einen hatte ich auf Grund des klinischen Bildes und des Blutbefundes eine ressive perniziöse Anämie diagnostiziert; auch hier fand sich zu unserer Überraschung ringförmiges fibröses Karzinom des Pylorus, ohne jede Ulzeration, welches bei Lebn gar keine Symptome gemacht hatte. Einen weiteren Fall sah ich erst vor kurzem r Abteilung des Herrn Prof. Renvers: Der Fall ist dem vorigen ganz parallel, sch und mikroskopisch eine echte progressive perniziöse Anämie; bei der ktion fand sich an der großen Kurvatur ein haselnußgroßes Karzinom."

Eine weitere Blutangabe ist nicht vorhanden.

Hier darf man sich wohl auf die hämatologische Kompetenz von Lazarus und)bduzenten hinsichtlich der Richtigkeit der Diagnose verlassen. Das wären also i sichere Fälle von Karzinom mit perniziöser Blutanämie (perniziös

anämischem Blutbild). Lazarus selbst nimmt hier allerdings wegen der Kleinheit d Karzinom an, es habe sich das Karzinom auf dem Boden der perniziösen Anämie e wickelt, so daß zufällige Kombination zweier Krankheiten bestände, nicht eine symp matische perniziöse Anämie bei Karzinom. Er glaubt aber, daß es Fälle gibt, wo si aus einer einfachen Krebsanämie eine progressive perniziöse Anämie entwickeln ka (Wir meinen, daß die Kleinheit des Karzinom nicht gegen die Ursächlichkeit Karzinom gegenüber dem perniziös anämischen Blutbild spricht; sind es doch gera die kleinsten Karzinome, die oft schwere Kachexie und antiproteolytisches Blutferm verursachen.)

6) **Gross** (1903): Demonstration der Blutpräparate eines Falles von perniziö Anämie infolge eines Karzinoms der Gallenblase. Physiol. Verein Kiel, 23. Febr 1903. Referiert in Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 22, S. 970.

Erythrozyten 840 000.
Leukozyten 22 000.
Weitere Blutangaben fehlen.

7) **Sergent et Lemaire** (1903): Un cas de cancer de l'estomac à forme d'ané pernicieuse progressive. Soc. méd. des hôpit., 23 oct. 1903; zit. bei Hayem: Con bution à l'étude de la forme anémique du cancer de l'estomac. Archives générales médicine 1904, No. 39.

In seiner Arbeit schreibt Hayem Seite 2469 folgendes: „MM. Sergent et maire ont rattaché à la forme anémique du cancer de l'estomac un cas, dans lequel ont trouvé des altérations du sang analogues, pensent-ils, à celles de l'anémie pe cieuse progressive."

Weitere Blutbefunde sind bei Hayem nicht angegeben.

8) **Scott**: Im Journ. of med. Science 1903: A report of cases of anaemia. Fa (zit. nach Olga Stempelin, Med. Klinik 1908).

56jährige Frau. Carcinoma ventriculi.

Blutbefund:	Rote	1 000 000,
	Weiße	18 000,
	Hb	20 %.

Neutrophile 90 %. Zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, viele Nor blasten.

Die Obduktion ergibt ein kleines Karzinom des Magens.

Scott denkt in diesem Falle an Kombination von perniziöser Anämie mit Ka nom, jedoch ergibt die Bestimmung des Färbeindex[1]) 0,8, und so sehen wir, da eingehendere Schilderung des morphologischen erythrozytären Blutbefundes fehlt, die Fall überhaupt nur als eine einfache hypochrome Anämie bei Karzinom an.

Ein typisch perniziös anämisches Blutbild lag jedenfalls auch deshalb schon n vor, weil Hyperleukozytose bestand. (Im übrigen ist mir wohl bekannt, daß es atypis Formen perniziös anämischer Blutanämie gibt, bei denen extreme Anisozytose m hyperchromer Erythrozyten mit einem Index dicht unter 1 (0,9) einhergeht, währ

---

[1]) Nach den Prinzipien von A. Pappenheim (Technik der klinischen Blutun suchung):

$$\frac{20}{1\,000\,000} \cdot \frac{100\,000}{2,5}.$$

ımgekehrt eine pleiochrome Anämie mit erhöhtem Index nicht notwendig mikroskopisch ine extreme Anisozytose hyperchromer Erythrozyten zu besitzen braucht.)

9) **Bloch** (1904): Zur Klinik und Pathologie der Biermerschen progressiven nämie. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904, Bd. LXXVII.

In dieser Arbeit erwähnt Bloch zwei Fälle, die angeblich perniziöse Anämien aren und bei der Sektion einen Krebs, der den klinischen Untersuchungen entgangen ar, ergaben.

So schreibt Bloch, daß im ersten Falle, den er beobachtete und der „klinisch in der Weise als Biermersche Anämie imponierte", bei der Sektion ein kaum walnuß- oßer Scirrhus am Pylorus aufgedeckt wurde.

Auch in einem zweiten Falle handelt es sich um einen „klassischen Fall von iermerscher Anämie". Die Obduktion ergab an der Oberfläche einer Niere einen gefähr kirschgroßen Tumor von grau-weißer Farbe und weicher Konsistenz, der bei r mikroskopischen Untersuchung sich als Karzinom erwies. Nähere Blutangaben fehlen.

Auch in diesen Fällen müssen wir uns auf die Diagnose des bekannten Berliner matologen verlassen und annehmen, daß es sich auch in diesen zwei Fällen rklich um das typische Blutbild perniziöser Anämie gehandelt hat; in die Arbeit erschien schon im Jahre 1904, und wir können nicht ganz sicher sein, die Symptome, die Bloch damals für die Diagnose der perniziösen Anämie ver- gte, auch nach unseren modernen Forderungen zu derselben Diagnose führen würden. och selber sieht in seinen beiden Fällen, wie Lazarus (Scott und Nauer), die rzinome als zufällige Komplikationen einer schon bestehenden Biermerschen Anämie und leugnet überhaupt die Möglichkeit einer kausalen symptomatischen Abhängig- t einer echten perniziösen Anämie von solchen kleinen Tumoren.

10) **Arneth** (1904): Kachektische Leukozytose. Verhalten der neutrophilen Leuko- en bei Karzinom. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. LIV.

Adolf B., 25 Jahre alt.

Der Patient trat mit einer bereits ziemlich stark entwickelten Anämie behaftet deren Ätiologie bis zum Tode nicht aufgefunden werden konnte.

Blutuntersuchung 10 Stunden ante mortem:

Erythrozyten 1072000. „Die roten Blutkörperchen zeigen morphologisch in der gesprochensten Weise alle Charaktere einer echten perniziösen Anämie."

Keine Angabe des Hämoglobingehaltes. Auch hier müssen wir uns auf Arneths orität verlassen.

11) **Hayem** (1904) beobachtete in seiner (schon oben sub 7) genannten Arbeit Fälle von angeblich perniziöser Anämie bei Karzinom. Seite 2468 lesen wir: „Il istait autre cause d'anémie que le cancer. Mon second malade, observé en 1898, une anémie telle qu'il m'avait été envoyé avec le diagnostic d'anémie perni- se progressive. Je lui fis faire une gastrectomie; il avait un cancer en nappe estomac."

Blutangaben sind nicht publiziert. Ob die Kriterien, die Hayem damals dem einer perniziösen Anämie beilegte, auch heute noch die unsrigen sein würden, en wir nicht wissen.

12) **Davidsohn** (1905): Chorion-Epitheliom und Magenkarzinom. Charité-Annalen

In dieser Arbeit beschreibt Davidsohn einen Fall, den er in der Sitzung des

Vereins für innere Medizin am 9. Januar 1905 als perniziöse Anämie bei Karzin
demonstrierte.

Die Blutbefunde, die der Verfasser in den Charité-Annalen angibt, sprechen al
ganz entschieden für eine einfache sekundäre hypochrome Anämie.

Blutbefund: Rote 2 500 000,
Weiße 20 000,
Hb 20 %.

Wenn wir den Färbeindex ausrechnen, so ergibt sich für diesen Fall ein W
von 0,4. Ein so niedriger Färbeindex entspricht nach unserer jetzigen Auffassu
der Perniziosa, nur einer einfachen sekundären Anämie.

Bei den folgenden Fällen waren die Originalarbeiten mir nicht z
gänglich, und so muß ich mich beschränken, auf die kurzen Refera
in den Folia Haematologica hinzuweisen, die auch dort ohne Bl
untersuchungsangaben veröffentlicht sind.

13) **Regnault** (1904/05): Anémie pernicieuse progressive et cancer latent
l'estomac. Lyon Th. médic. 1904/05, No. 17, Referat in den Fol. Haematologica 19
Bd. III, S. 123.

Cas de maladie de Biermer à l'autopsie duquel on a trouvé un cancer
l'estomac.

14) **Villebrun:** Le cancer de l'estomac à forme anémique. Paris. Thèse mé
1904/05, No. 67. Referat in den Folia Haematologica 1906, Bd. III, S. 123.

Daselbst keine näheren Angaben.

15) **Luzzatto** (1908): Sull'anemia perniciosa neoplastica. Morgagni, apr. 19
Accademia med. Padova, 28. Februar 1908. Referat Folia Haematol., Bd. IX, S. 2
Bd. X, S. 278.

Fall von Magenkrebs mit Zeichen einer perniziösen Anämie und Knochenma
metastasen. Der im Referat nicht näher geschilderte Blutbefund wies angeblich
galoblasten auf, über die Leukozytose ist nichts angegeben. Die Autopsie hat
Diagnose des Karzinoms bestätigt und auch eine Siderosis der Leber als Zeichen ei
stattgehabten Hämolyse ergeben.

16) **André Petit** et **P. Merle** (1908): Cancer latent du côlon à forme anémiq
Soc. méd. hôp., 8 Mai 1908. Referat Folia Haematologica 1910, Bd. IX, S. 198.

Die Verfasser beobachteten einen Mann von 37 Jahren, der im linken Epigastri
einen Tumor hatte und mit einer schweren progressiven Anämie behaftet war.

Blutbefund: R. 2 400 000—1 100 000,
Hb. 20 %.

Nach diesen Blutangaben bestand nur eine einfache hypochrome Anäm
denn der Färbeindex ist unter 1.

17) **Lussana** (1909): „Di un sintoma per la diagnosi nei casi dubi fra carcin
gastrico latente e anemia perniciosa progressiva". Bolis. edit. Bergamo 1909. Ref
Folia Haematologica 1910, Bd. IX, S. 199.

In dieser seiner Arbeit beschreibt Lussana einen Fall von latentem Magenkr
der angeblich unter dem klinischen Bilde einer progressiven perniziösen Anämie ver

18) **Stiénon** (1909): Cancer latent avec anémie pernicieuse. Société d'anat. pa-
log. de Bruxelles, 19 févr. 1909; Journ. méd. de Bruxelles, 8 avril 1909. Folia
ematologica 1910, Bd. IX, S. 196.

62jährige Frau.

Blutbefund:	Rote	1580000—1420000,
	Weiße	8700—6400,
	Hb	25—35 %.

Neben den Leukozyten bestand relative Lymphozytose, zugleich aber auch Myelo-
se; ferner Normo- und Megaloblasten.

Wassermannsche Reaktion auf Lues fiel während des Lebens und bei der
opsie positiv aus.

Die Autopsie ergab folgendes: Ein ulzeriertes Magenkarzinom mit Übergreifen auf
Pankreasschwanz und eine Jejunumschlinge. Die mikroskopische Untersuchung des
ors stellte ein Adenokarzinom fest. Das Knochenmark zeigte eine lymphoide Um-
dlung.

Wenn wir den Laacheschen Färbeindex ausrechnen, so ist er nicht er-
t (0,9); demnach liegt in diesem Falle nur eine einfache hypochrome Anämie
Die bestehende Myelozytose gehört jedenfalls auch nicht zum Blutbild einer per-
sen Anämie, sondern müßte mindestens auf begleitende Tumormetastasen im
henmark bezogen werden.

19) **Clerc et Gy** (1909): Cancer latent de l'estomac à forme anémique. Société
des hôp., 26 mars 1909. Referat in den Folia Haematologica 1910, Bd. X, S. 197.

Ein 41jähriger Mann erkrankte mit unbestimmten Magenbeschwerden und einer
eren Anämie. Obschon die Verfasser eine perniziöse Anämie annahmen, beweist
ler mitgeteilte Blutbefund, daß es sich nur um eine einfache hypochrome
mie mit Lymphopenie und Myelozytose handelte.

Blutbefund:	Rote	650000,
	Weiße	6000,
	Hb	7 %,
	Färbeindex demnach	0,5.

Polynukleäre Neutrophile 85 %, Lymphozyten 10 %, große Mononukleäre 4 %,
ophile 0,04 %, Myelozyten 0,05 %. Über die Mikroskopie der Roten ist nichts
eben.

Die Autopsie ergab die Existenz eines Kolloidkarzinoms an der kleinen Kurvatur
etastasen in den epigastrischen Drüsen.

Zu dieser Gruppe gehören auch Fälle, die in der Literatur zwar
unter der speziellen Bezeichnung „perniziöse Anämie und Karzi-
gehen, bei denen aber doch im Blutbefunde bei Vorhandensein
Karzinom ein erhöhter Färbeindex ausdrücklich angegeben wird,
ich indessen bei näherer Betrachtung als zu unrecht angegeben
sstellte. Ich kann nicht feststellen, mit Hilfe welcher Methoden
Färbeindex bestimmt ist. Allein bei einem genaueren Nach-
en stellt es sich heraus, daß die Erhöhung des Index stets mit
cht angegeben ist. Es handelte sich also doch nur um einfache
chrome Anämien. Derartige Fälle finden sich in der Arbeit von:

20) **Baradulin:** Über Blutveränderungen bei malignen Tumoren. Folia Haema logica 1910, Bd. IX, S. 1.

Fall I: K. R., 42jähriger Mann. Klinische Diagnose: Magenkarzinom.

Blutbefund:	Rote	2438000,
	Weiße	17800,
	Hb	40 %.
	Färbeindex	1,0 (er ist aber in Wahrheit 0,4).

Fall II: M. E., 56 Jahre alte Frau. Diagnose: Uteruskarzinom.

Blutbefund:	Rote	1676000,
	Weiße	24600,
	Hb	25 %.
	Färbeindex	1,32 (er ist in Wahrheit 0,7).

Fall III: A. S., 48 Jahre alte Frau. Diagnose: Uteruskarzinom.

Blutbefund:	Rote	1188000,
	Weiße	21800,
	Hb	20 %.
	Färbeindex	1,15 (er ist 0,8).

Zum Schluß dieser Gruppenangabe ist also zu betonen, daß wir vielen Fällen dieser Gruppe überhaupt keinen sicheren Anhaltspu für oder gegen die behauptete Diagnose der perniziösen Anämie Vorhandensein eines Karzinoms finden; in den meisten Fällen ist uns gelungen nachzuweisen, daß die unter dem Titel „perniziöse Anä und Karzinom“ in der Literatur veröffentlichten Fälle gar keine zytomorphologischen Sinne perniziösen, sondern einfache hypochro Anämien prognostisch schweren Verlaufes waren.

Lediglich bei **fünf Fällen** [bei zwei Fällen Lazarus (sub 5), z Fällen Bloch (sub 9), einem Fall Arneth (sub 10)] müssen wir, o daß wir nachweisbare Angaben finden, die seitens der Autoren stellte Diagnose auf Treu und Glauben ihrer Autorität gemäß annehn und passieren lassen. Die Autoren selbst, auf dem Boden der E lichschen Lehre stehend, daß perniziöse Anämie etwas essentiell sonderes ist, nehmen indes hier keine subordinierte Abhängigkeit v Karzinom, sondern Koexistenz zweier Krankheiten an, da die Ka nome stets nur klein waren. Wir glauben nicht, daß diese Argum tation unbedingt zwingend ist.

Gruppe II.

Fälle von sicher hyperchromer, zum Teil sogar zytomorphologisch perniziöser Anämie, deren karzinomatöse Ätiologie aber nicht sicher autoptisch erwiesen ist.

In diese Gruppe gehören folgende Fälle:

21) **Anton Nauer** (1897). Der Verfasser bespricht in seiner oben genannten rbeit folgenden Fall:

Kölin Carl, Schreiner, 38 Jahre alt.

Patient klagt über Schmerzen in der Nabelgegend.

Aus dem Status praesens:

6. Oktober 1888: Stark vorgewölbte Prominenz und Resistenz im Epigastrium. iter dem Nabel eine 3—4 cm lange Verhärtung der Linea alba; Aszites.

Magenuntersuchung: Freie Salzsäure fehlt. Resorption deutlich verlangsamt.

Blutuntersuchung: Rote 500000,
Hb 15 % (Fleischl).

Diagnose: Latenter Magenkrebs; vielleicht Metastasen in der Leber mit konsekuer Anämie und Kachexie.

22. Oktober. Unmittelbar unter dem Nabel fühlt man einen undeutlich abgrenzen in Größe unbestimmbaren Tumor, hart, druckempfindlich und respiratorisch nicht schiebbar. Aszites.

Bei der Aufblähung des Magens zeigt sich, daß die Resistenz unterhalb des bels sich nicht verändert; der Magen ist nach rechts und links wohl erweitert, reicht r nicht bis zum Nabel.

Nachträgliche Diagnose: Anaemia perniciosa progressiva. Carcinoma latens triculi (?).

Ich habe die Befunde aus der Krankengeschichte absichtlich eingehender beochen, da wir leider kein Sektionsprotokoll besitzen. Die Anämie in diesem Falle hatte Charaktere des perniziös-anämischen Blutes mit hyperchromen roten Blutkörperchen. Färbeindex betrug 1,5. Aus dem Krankheitsberichte kann man wohl mit einer issen Wahrscheinlichkeit auf einen malignen Tumor in abdomine schließen. Über bestehende degenerative Morphologie der Roten und die Art der Leukozytose konnte eres nicht festgestellt werden.

22) **Margarete Levy**, Über leukanämoide Blutbefunde auf nicht leukämischer is. Folia Haematologica 1910, Bd. IX, Archiv.

Wir finden in dieser Arbeit die folgende Beschreibung eines Falles I aus der ik des Herrn Prof. Moritz in Straßburg.

Joseph Grell, Bergmann, 34 Jahre alt.

Klagt über Schmerzen in der Lebergegend, Schwäche und Appetitlosigkeit; in er Zeit 40 Pfund abgenommen.

Abdomen: Kleine Kurvatur des Magens steht etwas tief, die große Kurvatur t bis zur Mittellinie, seitlich bis zu der Axillarlinie von der sechsten Rippe ab, ist ewölbt. Der Zwischenrippenraum ist hier verstrichen; bei der Palpation hat man Eindruck einer Resistenz, welche die Rippen in sich faßt und ohne scharfe Grenze ie Leber übergeht. Über der Resistenz ist der Schall stark gedämpft.

Blutbefund: Rote 2460000 (keine Erythroblasten),
Hb 60 % (Leukozyten 10800 mit 13,6 % Myelozyten).

Zwei Wochen später:
Rote 2520000,
Hb 46 %.

„Die maligne Natur der Neubildung zeigt sich in der erheblichen Anämie, bei d die Zahl der roten Blutkörperchen auf die Hälfte des normalen Wertes gesunken ist

Es ist keine Sektion ausgeführt worden, so daß wir über die Natur des Tumo nichts Bestimmtes aussagen können. Der Färbeindex betrug durchschnittlich 1,07, daß wir es wiederum mit einer hyperchromen Anämie zu tun haben. Über d Morphologie der Erythrozyten ist nichts Näheres angegeben. Die bestehende Myel zytose dürfte wohl auf kommittierende metastatische Myelome zu beziehen sein.

23) **Naegeli** (veröffentlicht von **Olga Stempelin**): Zur Differentialdiagnose d perniziösen Anämie. Med. Klinik 1908, Nr. 18.

Fall B: 45jähriger Mann.

Haut sehr blaß mit gelblichem Ton. Magenbeschwerden, Erbrechen, Verstopfun Schwindel, Pulsbeschleunigung, große Schwäche. Anämische Geräusche am Herze Milz ziemlich groß, hart und glatt.

Blutbefund: Rote 886000,
Hb 25 %,
Färbeindex 1,5,
Weiße 3800;

darunter:
Neutrophile 44 %,
Lymphozyten 46 %,
Eosinophile 5½ %,
Übergangsformen 3 %
(also eine leukopenische relative Lymphozytose).

Starke Poikilozytose, mäßig viel ausgesprochene Megalozyten. Normoblasten 6 Megaloblasten 325.

Fast alle Erythrozyten reich an Hämoglobin, also hyperchrom. Auf Arsenthera ändert sich das Blutbild so, daß bei der Entlassung gefunden wird:
Rote 3100000,
Hb 80 %,
Färbeindex 1,3,
Weiße 6400,

darunter:
Neutrophile 64 %,
Lymphozyten 25 %,
Eosinophile 5 %,
Übergangsformen 6 %.

Patient ist im folgenden Jahre wiederum mit hochgradigster Anämie erkrank Dabei fühlt man aber einen deutlichen Tumor in der Pylorusgegend. Die Diagno wurde auf Carcinoma ventriculi gestellt und das vorhandene typische pern ziöse Blutbild auf dasselbe bezogen. Sektion hat aber nicht stattgefunden.

Ob der Tumor bös- oder gutartig war, können wir nicht entscheiden (Naege glaubt, daß es sich möglicherweise um einen Kontraktionsring des Pylorus handelte

llein das Blutbild hat all die Charaktere des spezifischen Gesamtblutbildes der Bier-
ıerschen Anämie (erste Blutuntersuchung: Hyperchromie, Leukopenie mit relativer
ymphozytose), so daß, wenn wir auch ein Karzinom annehmen, wir noch immer nicht
ie Koexistenz zweier besonderer Krankheiten (Karzinom und Biermersche Anämie)
ebeneinander ausschließen können. Auch bestand die Anämie schon ein Jahr, bevor
ar Tumor palpabel wurde.

In diesen drei Fällen ist eine absolute Gewißheit über eine Ab-
ängigkeit der zweifellos vorhandenen hyperchromen Anämie von einem
ösartigen Tumor bzw. eine Gewißheit über das Vorhandensein eines
cheren bösartigen Tumors neben der perniziösen Anämie nicht zu er-
ngen.

Gruppe III.

Fälle von hyperchromer Anämie bei sicherem Karzinom.

1. Hyperchromie mit einem unspezifischen weißen Blutbilde (oder normaler Leukozytenzahl).
2. Hyperchromie mit Leukozytose.
3. Hyperchromie mit Leukopenie
   a) ohne relative Lymphozytose,
   b) mit relativer Lymphozytose.

Untergruppe 1.

Als ersten in diese Untergruppe gehörigen Fall erwähne ich denjenigen von
. Engel.

24) **Engel** (1898): Ist die progressive perniziöse Anämie als Rückschlag in die
ryonale Blutbildung aufzufassen? Virch. Arch. 1898, Bd. CLIII.

Frau O. 29 Jahre altes Dienstmädchen.

Klinische Diagnose: Perniziöse Anämie. Tumor in abdomine (Magenkarzinom?).

Blutbefund:

Rote	400 000—1 440 000,
Hb	20—25 %,
Leukozyten	3750.

Sektion: Carcinoma ventriculi ulcerosum ad curvaturam majorem. Metastases car-
atosae glandularum retrogastricarum, retroperitonealium et hepatis. Metamorphosis
sa myocardii. Anaemia universalis.

Es bestanden nach dem Autor die typischen makroskopischen und mikroskopischen
ıderungen der perniziösen Anämie.

In der weiteren Beschreibung dieses Falles (Seite 537) sagt Engel folgendes:
„Ich will mich darauf beschränken zu betonen, daß dieser Fall als echte per-
öse Anämie anzusehen ist. Wir müßten dann freilich auf die leicht zu ver-
rzende Forderung verzichten, daß die Ursache der progressiven perniziösen Anämie
annt sein soll. Dieses Postulat kann um so eher aufgegeben werden, als schon
Momente für die pathologische Entwicklung der Bluterneuerungszellen des
ıenmarks gefunden sind.“

Auch nach unseren modernen Kriterien wäre, auf die hämatologische Erfahru
Engels hinsichtlich der Morphologie der Erythrozyten vertrauend, dieser Fall als
sicherer Fall von Karzinomerkrankung mit perniziös-anämischem Blutbi
anzusehen; der Färbeindex beträgt 1,12, es zeigen sonach wohl die anisozytär dege
rierten roten Blutkörperchen das Symptom der Hyperchromie. Das weiße Blutbild
leider im einzelnen nicht angegeben. Doch dürfte Engels Autorität genügen, d
Schluß zuzulassen, daß er ein wesentlich abweichendes oder abnormes Leukozytenb
vermerkt haben würde.

25) **Frese** (1900): Über schwere Anämie bei metastatischer Knochenkarzino
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. LXVIII.

Tietz, 28 Jahre altes Hausmädchen.

Vor vier Wochen wurde in der chirurgischen Klinik die Diagnose auf Ulcus v
triculi (reichlich freie HCl, keine Milchsäure, Gesamtazidität 95, keine langen Bazill
gestellt und eine Laparotomie ausgeführt, bei der ein inoperables Magenkarzinom fe
gestellt wurde, und eine Gastroenterostomia retrocolica gemacht wurde.

Bei der jetzigen Aufnahme in die innere Klinik wurde neben Blässe, allgemein
Anasarka, starke Druckempfindlichkeit des Sternum und der Oberschenkel konstati

Blutbefund:

Rote 900 000,
Hb 21 % (Fleischl),
Weiße 9220,

darunter

polynukleäre Neutrophile	64 %,
Lymphozyten	15 %,
mononukleäre Leukozyten	11 %,
neutrophile Myelozyten	8 %,
Eosinophile	1 %,
Mastzellen	0,5 %.

Im Trockenpräparat ziemlich starke Poikilozytose, auffallende Größenunterschi
der einzelnen Blutscheiben (Makro-Mikrozyten). Zahlreiche Normoblasten, vereinz
Megaloblasten, charakterisiert durch den rarefizierten Kern, die Polychromatop
und unscharfe Kontur des Protoplasma. Über mikroskopische Hyperchromie und extr
Makrozytose keine Angaben.

Autopsie: Carcinoma pylori. Gastrektasie, alte Gastroenterostomie. Metast
in den epigastrischen und retroperitonealen Lymphdrüsen. Lebermetastasen. Mult
Knochenmetastasen (im Sternum, Wirbelkörpern, Rippen, im rechten Oberschenkel us
Exzessive Anämie der Organe. Die mikroskopische Untersuchung erwies, daß der Tu
ein Zylinderepithelkrebs war.

Diese hyperchrome Anämie, die sich durch den erhöhten Färbeindex (1
dokumentiert, besitzt bei normaler Leukozytenzahl keine relative Lymp
zytose, dagegen Myelozytose. Es ist anzunehmen, daß wir in diesem Falle
Knochenmetastasen des Karzinoms die Myelozyten (8 %) auf die Metastasen zu
ziehen haben.

Es besteht also hier nebeneinander eine typische hyperchrome Anämie mit My
zytose. Letztere auf die myelometaplastische Myelophthise und Knochenmarksreiz
erstere auf die Hämotoxikose seitens des Karzinoms zu beziehen. Es besteht also
hyperchrome symptomatische Karzinomanämie, aber kein typisches perniziös anämis
Blutbild.

26) **D. Gerhard** (1910): Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1910.

Wir lesen Seite 117 folgendes: „In einem Falle von Pankreaskarzinom erwies sich das Knochenmark der Oberschenkel usw. stark rot, enthielt reichlich Normo- und Megaloblasten; intra vitam bestand starke Anämie (Rote 0,9 Mill.) mit Färbeindex 1,1, aber mit normaler Zahl und Beschaffenheit der Leukozyten."

In folgenden Arbeiten finden wir einen erhöhten Färbeindex ausdrücklich erwähnt, aber ohne weitere hämatologische Beschreibung der betreffenden Fälle.

27) **Conti** und **Rossi** (1909): Hämatologie des unter Form von Anämie verlaufenden Magenkarzinoms. Italien. Kongr. f. inn. Med., Mailand 1909. Ref. Fol. Haemat. 1910, Bd. X, S. 279.

Die Verfasser bestätigen die Arbeiten der französischen Schule, welche annimmt, daß ein Karzinom die hämatologischen Symptome einer perniziösen Anämie besitzen kann. Sie fanden meist Oligozythämie, Poikilozytose, Mikrozytose, niedrigen Färbeindex, viel Plättchen und Leukozytose. In 6 unter 40 Fällen fanden sie Normoblasten. Also in all diesen Fällen nur einfache Anämie.

Nur in Einem Fall war der Index erhöht und es fanden sich Megaloblasten. Da aber gleichzeitig myelozytäre Leukozytose vorhanden war, nahmen sie hier universelles Knochenmarkskarzinom (s. o. Luzzatto) an.

28) **Clerc** et **Gy** (1909): Cancer gastrique et anémie pernicieuse. Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang 1909, p. 223.

Die Verfasser schreiben, daß, obschon der Färbeindex in den meisten Fällen von Anämie bei Karzinom niedrig ist, sich doch Fälle in der französischen Literatur finden lassen, die ausdrücklich einen erhöhten Index erkennen lassen. Diese drei Fälle [Aubertin[1]) Färbeindex 1,45; Abrams[2]) Färbeindex 2; Regnault[3]) Färbeindex über 1] sind nur kurz genannt, ohne weitere Blutbefundangaben. Die Originale der betreffenden Arbeiten waren mir nicht zugänglich.[4])

29) In der oben genannten Arbeit von **Baradulin** finden wir folgende Angaben über den erhöhten Färbeindex bei Karzinom.

Osterspey fand in einem Falle von Oesophaguskarzinom und Lang in vier Fällen einen Färbeindex über 1.

Bei Magenkarzinom sollen Lang, Strauß-Rohnstein und Quinke Färbeindizes von über 1 gefunden haben.

---

[1]) Les réactions sanguines dans les anémies graves. Thèse de Paris 1904.

[2]) Siehe unten bei 4).

[3]) Siehe oben Text unter Rubrik I sub 13).

[4]) Die Autoren bringen in oben zitierter Arbeit ebenfalls eine zusammenfassende Statistik der uns beschäftigenden Frage (ref. in Folia Haematol. 1910, Bd. IX, S. 197). Sie verwiesen daselbst auf die Statistik von Osler und Mc Crae, die unter 59 Fällen ..i, und von Mouisset und Tolot, die unter 16 Fällen einen Fall gefunden haben, der differentialdiagnostisch mit perniziöser Anämie in Betracht komme. Ihre daselbst aufgestellten Kriterien der perniziösen Anämie sind allerdings nicht die unsrigen. Im übrigen gaben sie aber eine äußerst wichtige Zusammenstellung der älteren franzö-

Diese (4) zitierten Fälle waren also sicher wegen ihres erhöhten Färbeindex A
ämien von hyperchromem Charakter; das weiße Blutbild ist nicht angegeben.

Alle diese von Baradulin angegebenen Fälle habe ich in der Literatur an d
angegebenen Stellen gesucht, aber nicht gefunden.

Untergruppe 2.

In diese Untergruppe gehören folgende Fälle:

30) **Ludwig Braun** (1903): Über osteoplastisches Karzinom der Prostata, zuglei
ein Beitrag zur Genese der perniziösen Anämie. Wiener med. Wochenschr. 19(
Nr. 12.

Stephan Kr., 64 Jahre alter Tagelöhner, klagt über Schwindel, Herzklopfe
Schmerzen im Kreuz. Das Sternum und die Tibien sind auf Druck überaus schmerzha

In den nativen Blutpräparaten war ausgesprochene Poikilozytose, spärlic
Geldrollenbildung, keine ausgesprochene Leukozytose wahrnehmbar.

28. April. Im Blute wurde gefunden:

Rote	1 500 000,
Weiße	84 200,
Hb	30 % (Fleischl),
Färbeindex	1.

Wesentliche Differenzen in der Größe, Form und dem Hämoglobi
gehalt der Erythrozyten; es prävalieren die großen roten Blutkörp
chen, welche meist sehr gut tingiert sind. Auch die kleinen Elemente zeigen ih
Mehrzahl nach eine intensive Färbung. In geringer Zahl finden sich Normo- und Me
blasten. Ausgesprochene Leukozytose mit Verschiebung des Verhä
nisses zwischen mononukleären und polynukleären Elementen zugunst
der ersteren. Keine Vermehrung der Eosinophilen. Auch große mononukleäre Zel
(Markzellen) mit eosinophiler Granulation.

---

sischen Literatur, die mir leider nicht erreichbar war, aus der hier zitiert sein mög
die Arbeiten:

Menètrier et Aubertin, Sur un cas de cancer de l'estomac à forme anémiq
Arch. gén. de méd. 1892, pg. 658.

Hayem, Un cas d'anémie cancéreuse. Médicine moderne 1897.

Abrams, Progressive pernicious anemia and malignant disease of the stoma
Med. Record, 28 april 1900, pg. 708.

Blanc, Forme anémique du cancer de l'estomac. Thèse Paris, 1900—1901.

Devic et Talot, Cancer de l'estomac à forme d'anémie pernicieuse. Lyon 1
dical 1904.

Lerebouillet et Tixier, Cancer latent du cœcum à forme anémique. S
méd. hôpit. 1908.

Von zusammenfassenden Arbeiten sind erwähnt:

W. Osler and Mc Crae, New York medic. Journ. 1900, pg. 757.

Mouisset et Tolot, Rev. de médic. 1902;
ferner:

Körmöczi, Deutsche med. Wochenschr., 2. Januar 1902 (Kann man aus d
Blutbefund die Diagnose der perniziösen Anämie stellen?)

Labbé, Journal des praticiens, 31. mai 1902 (L'examen du sang peut-il servir
diagnostic du cancer?)

Blutuntersuchung am 14. Juni:

Rote	1 200 000,
Weiße	9500,
Hb	35 %,
Färbeindex	1,4.

Anfang August:

Rote	1 002 000,
Weiße	10 700,
Hb	30 %,
Färbeindex	1,5.

Klinische Diagnose: Anaemia gravis (probabiliter deuteropathica).
Obduktion: (Prof. Kolisko)
Anatomische Diagnose: Carcinoma prostatae fibrosum cum carcinomatosi secundaria, eoplastica, ossium omnium pleurae utriusque, glandularum lymphaticarum. Marasmus. aemia. Nephritis chronica.

In diesem Falle finden wir also eine hyperchrome Anämie mit deutlicher throdegenerativer Anisozytose, die am Anfang der Erkrankung eine normale Leuko-nzahl besitzt; bei sich steigernder Anämie sehen wir aber die Zahl der Weißen er werden, so daß Braun schon von einer „ausgesprochenen Leukozytose" spricht. h große mononukleäre Zellen (Markzellen) mit eosinophilen Granulationen sind nden worden. Der Leukozytenbefund ist also nicht stets völlig der des typisch iziös anämischen Blutbildes.

31) **Oswald Müller** (1909): Über den Blutbefund bei Krebskranken. Inaugural-ertation, Berlin 1909.

In der Zusammenstellung von Blutuntersuchungen bei 20 Karzinomkranken auf Klinik des Geheimrats His finden wir folgenden Fall:

Nietsch, 58 Jahre alt, erkrankte mit Druck im Halse, Schluckbeschwerden, hoch-ge Abmagerung.

Blutbefund:

Rote	3 360 000,
Hb	70 %,
Färbeindex	1,
Weiße	19 200.

Die roten Zellen zeigen morphologisch keine besonderen Veränderungen.

Weiße:

Polynukleär-neutrophile	87,4 %,
Kleine Lymphozyten	5,8 %,
Große Lymphozyten	2,2 %,
Myelozyten	2,0 %,
Eosinophile	1,2 %,
Große Mononukleäre	1,4 %.

ektion: Zerfallenes Karzinom der Tonsille, Karzinom des Oesophagus.
lso nur eine pleiochrome Anämie ohne besondere hyperchrome Anisozytose zu-mit Myelozytose.

2) **Baradulin** (1910): Siehe oben Seite 30.
n der Zusammenstellung der Fälle von malignen Tumoren aus der chirurgischen itsklinik in Moskau und aus dem Morosowschen Institute für Behandlung von

Tumoren finden wir folgende Fälle von Karzinom mit hyperchrom-anämischem Blutbi
und Leukozytose.

Fall I. L. S., 44 Jahre alter Mann.

Diagnose: Magenkarzinom.

Vor vier Monaten begann der Patient rasch abzumagern. Es stellte sich E
brechen ein.

In der Regio epigastrica fühlt man eine Geschwulst. Kachexie. Salzsäure nic
vorhanden.

Blutbefund:

Rote	2 028 000,
Hb	40 % (Fleischl modif. von Miescher),
Färbeindex	1,0,
Weiße	18 400,

darunter

Polynukleäre	81,1 %,
Lymphozyten	9,6 %,
Übergangsformen	3,2 %.

Sektion bestätigte die Diagnose.

Fall II. J. Sch., 46 Jahre alte Frau.

Diagnose: Uteruskarzinom.

Vor acht Monaten Gebärmutterblutungen. An Stelle des Collum uteri befin
sich eine in Zerfall begriffene Geschwulst, die sich auf das Seitenteil des Uterus a
breitet. Das kleine Becken ist von derben Massen ausgefüllt.

Blutbefund:

Rote	1 056 000,
Hb	25 %,
Färbeindex	1,51,
Weiße	12 600,

darunter

Polynukleäre	90,4 %,
Lymphozyten	6,3 %,
Übergangsformen	2,1 %,
Eosinophile	0,4 %.

Mikrozyten, Poikilozyten, Polychromatophilie. Basophile Punktierung der r
Blutkörperchen.

Untergruppe 3a.

Wir finden in der Literatur folgende Fälle von hyperchromer Anämie mit Le
penie ohne relative Lymphozytose.

33) **Walther Rinck** (1903): Über die Beziehungen der perniziösen Anämie
Magenkrebs. Inaug.-Dissert., Jena 1903.

August W., Stubenmaler, 38 Jahre alt.

Patient erbricht plötzlich ein halbes Wasserglas Blut.

Aufnahme in die Klinik am 17. März 1902.

Aus dem Status praesens: Magenbeschwerden, Erbrechen; die Untersuchun
Mageninhaltes ergab eine Gesamtazidität von 3 bei vorhandener Milchsäure und F
von Salzsäure. Kein Tumor fühlbar.

Blutuntersuchung am 23. März:

Hämoglobin 70 %.

Blutuntersuchung am 12. Mai:

Rote	900 000,
Hb	22 %,
Weiße	6 875.

Geringe Poikilozytose, mangelnde Geldrollenbildung, keine kernhaltigen Roten, hlreiche polynukleäre Leukozyten, keine Megaloblasten. Nasenblutungen, Haut-ıtungen.

17. Mai Exitus letalis.

Aus dem Sektionsbefund: „Im Magen gelbbrauner, trüber, breiiger Inhalt. In der rderen Wand nahe der kleinen Kurvatur eine starke gelappte 50 : 40 mm messende mm hohe mäßig breit aufsitzende, mehrfach ziemlich tief ulzerierte elastisch-resistente ubildung; eine kleinere fünfpfennigstückgroße flache, an der entsprechenden Seite he der großen Kurvatur. Carcinoma ventriculi."

Wir haben in diesem Falle neben der hyperchromen Anämie (Färbeindex 1,22) h eine Leukopenie; wir finden aber nichts über etwaige extreme anisozytäre Dege-ation der hyperchromen Erythrozyten und eine relative Lymphozytose angegeben.

34) **Naegeli** (1908): In der schon erwähnten Arbeit von Olga Stempelin finden r noch folgenden Fall Naegelis veröffentlicht:

45jähriger Mann, seit drei Monaten dyspeptische Störungen, auffallende Blässe, n Erbrechen, seit zwei Monaten Knochenschmerzen, zum Teil lokalisiert in der rbelsäule und im Sternum, zum Teil mehr allgemeinen Charakters.

„Jetzt auch zeitweise Erbrechen, Schmerzen in dem 6. und 7. Brustwirbel und pus sterni. Die Leber wird allmählich groß, derb und hart."

Diagnose: Leberzirrhose, Spondylitis tuberculosa. Ulcus ventriculi und perniziöse ämie. Milz nicht vergrößert.

Blutbefund:

Rote	2 168 000,
Hb	46 %,
Färbeindex	1,06,
Weiße	6 000,

unter

neutrophile Polynukleäre	66 %,
Mononukleäre	19 %,
Myeloblasten	2 %,
neutrophile Myelozyten	10 %,
Normoblasten	3—4 %,
Megaloblasten	3—4 %,
Übergangsformen	3,1—4 %.

Hämoglobingehalt der meisten roten Blutkörperchen recht gut. ige Mikrozyten und Poikilozyten.

Sechs Tage später Exitus letalis.

Sektion ergibt: Ausgedehnte Karzinosis der Leber und des Knochensystems (hier onders mikroskopisch). Ausgang wahrscheinlich Ulcus-Karzinom.

Die Myelozytosis ist auch hier wohl das Zeichen der Knochenkarzinosis.

Die Anämie ist nicht sehr hoch, besonders große Erythrozyten sind nicht herv
gehoben.

35) **D. Gerhard** (1910): In der schon genannten Arbeit lesen wir Seite 117:
„So sahen wir in einem Falle von Magenkarzinom starke Anämie mit Färbeindex
mäßig viele Normo- und Megaloblasten, Anisozytose und Leukopenie mit Mye
zyten, freilich nicht die relative Lymphozytose. Die Sektion ergab eine mäßig sta
Umwandlung des Knochenmarks in den Röhrenknochen."

Untergruppe 3b.

Fälle von hyperchromer Anämie mit Leukopenie und relativer Ly
phozytose; also Fälle, bei denen die Anämie als solche in bezug auf den Leu
zytenbefund im Prinzip dem Charakter des typischen Gesamtblutbildes der Bierm
schen Anämie äußerst nahe kam. Hierzu gehören folgende Fälle:

36) **Kurpjuweit** (1903): Zur Diagnose von Knochenmarkmetastasen bei malig
Tumoren aus dem Blutbilde. Arch. f. klin. Med. 1903, Nr. 77.

24jährige Frau, klagt über Schmerzen im Kreuz, Rücken und Beinen; objekt
Untersuchung ergab Schmerzhaftigkeit der Bewegungen im Hüftgelenk, Schmerzen
der rechten Synchondrosis sacro-iliaca bei Beugung und Streckung des Rumpfes.

Letzte Blutuntersuchung:

Rote	718000,
Hb	20 %,
Weiße	6700,

darunter

polynukleäre Neutrophile	42,5 %,	
Große Lymphozyten	15,3 %,	37 %
kleine Lymphozyten	21,7 %,	
mononukleäre Leukozyten	3,0 %,	
Eosinophile	1,2 %,	
Myelozyten	8,7 %,	
Übergangsformen	7,5 %,	
Mastzellen	1,0 %.	

Sektion: Anatomische Diagnose: Carcinoma pylori, Metastases in glandulis re
peritonealibus, in vertebris (mikroskopisch: Zylinderepithelkarzinom), Anaemia organ
Hyperplasia lienis, Metamorphosis adiposa cordis. Parvi noduli carcinomatosi hep
metastatici.

In diesem Falle von Kurpjuweit sehen wir also in der Tat bei einer au
breiteten Karzinose eine Anämie von jedenfalls pleiochromem (aus der mikroskopisc
Zytologie war nichts zu entnehmen) Charakter (Färbeindex 1,33), mit Leukopenie (W
6700) und relativer Lymphozytose (große und kleine Lymphozyten 37 %) entste
Die vorhandene Makrolymphozytose und Myelozytose, letztere auf die M
metastasen zu beziehen, stört zwar das perniziös-anämische Blutbild und
diagnostisch sogleich an Karzinom denken; aber in theoretisch-pathogenetischer
sicht ist doch nicht ausgeschlossen, daß eben dasselbe Karzinom auch das vorhan
erythrozytäre und lymphozytotische perniziös-anämische Blutbild geliefert hat. Die
nahme einer Koexistenz eines besonderen Morbus Biermer neben der Knochenkarzi
dürfte hier gezwungen scheinen.

37) **Th. Houston** (1903): The conditions that sirenlat pernicious anaemia. Brit. ed. Journ. 1903, zit. nach Olga Stempelin, in deren Arbeit wir folgendes lesen:

„42jährige Frau (vor zwei Jahren an Scirrhus mammae operiert), starke Nasen- id Lungenblutungen, zuletzt Haut- und Retinalblutungen. Erbrechen.

Herz dilatiert, systolische Geräusche. „The blood picture presented all the characristic features of progressive pernicious anaemia.“

I. Blutbefund:

	Rote	2 300 000,
	Hb	49 %,
	Färbeindex	1,06,
	Weiße	6 700,
runter	Neutrophile	54,0 %,
	Lymphozyten	36,2 %,
	Übergangsformen	0,8 %,
	Eosinophile	0,6 %.

Auf 500 Leukozyten: 29 Megaloblasten und 16 Normoblasten.

II. Blutbefund:

	Rote	1 600 000,
	Hb	33 %,
	Färbeindex	1,03,
	Weiße	6 000,
unter	Neutrophile	56,0 %,
	Lymphozyten	38,3 %,
	Übergangsformen	3,0 %.

Normoblasten 27, Megaloblasten 13.

Nach einem Monat Verschlimmerung. Hämorrhagische Diathese. Ödeme. Hydrorax. Aszites.

III. Blutbefund:

	Rote	1 070 000,
	Hb	27,6 %,
	Färbeindex	1,38,
	Weiße	5 500,
unter	Neutrophile	76,2 %,
	Lymphozyten	30,4 %,
	Übergangsformen	0,4 %.

Auf 500 Leukozyten: Megaloblasten 2, Normoblasten 4.

IV. Blutuntersuchung:

	Rote	1 000 000,
	Hb	25,6 %,
	Färbeindex	1,28,
	Weiße	7 500,
unter	Neutrophile	53,4 %,
	Lymphozyten	43,4 %,
	Übergangsformen	0,8 %,
	Eosinophile	0,8 %,
	Myelozyten	1,2 %.

Auf 500 Leukozyten: Megaloblasten 10, Normoblasten 8. Sonstige mikroskopis
Angaben sind für mich nicht verwertbar.

Da nur mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt war, hält der Autor es für möglich, d
einige seiner großen Lymphozyten neutrophile Myelozyten gewesen sein möchten.

Sektion: Lebermetastasen, Haut, Netzknoten, Knochenmarksmetastasen.

Auch hier also das typische perniziös-anämische Blutbild einer hyperchromen A
ämie mit leukopenischer Lymphozytose und einzelnen Myelozyten, zeitweilig allerdi
auch ohne jede Myelozyten, bei nachweislichem Skirrhus.

38) **Rotky** (1906): Über einen Fall von Knochenkarzinom, der unter den E
scheinungen der perniziösen Anämie verlief. Prager med. Wochenschr. 1906, Nr. 3.

G. I., 42jährige Frau.

Schmerzhaftigkeit in der Magengegend; das Sternum und die 7. und 8. Ri
links druckempfindlich. Eine tiefgreifende Narbe bei der rechten Mamma.

25. Oktober. I. Blutbefund:

Rote	790 000,
Hb	2 g (Fleischl),
Weiße	16 000.

27. Oktober. II. Blutbefund:

Rote	1 030 000,
Hb	3,5 g,
Weiße	10 900.

3. November. III. Blutbefund:

Rote	750 000,
Hb	3,22 g,
Weiße	9 600.

Leukozyten am Schlusse der Krankheit:

polynukleäre Neutrophile	43,0 %,
Lymphozyten	56,0 %,
Eosinophile	0,7 %.

Auf 300 Leukozyten: 8 Megaloblasten, 16 Normoblasten. Im frischen Blutpräpa
exquisite Poikilozytose, sehr wenig Erythrozyten. Die Erythrozyten sind ungem
blaß (!), zum Teil sehr groß. (Über das gefärbte Blutpräparat ist nichts gesagt.)
morphologischer Hinsicht ist nichts über die perniziöse Natur des pleiochromen B
bildes zu entnehmen.

Klinische Diagnose: Anaemia gravis (e causa ignota). Icterus (Diathesis haemorr
gica). Forsitan tumor malignus pulmonis dextrae.

Die Sektion ergab: Ein 5 cm breites und $1^1/_2$ cm dickes, primäres, fibröses K
zinom der rechten Mamma, welches zu ausgebreiteten sekundären Karzinomen
Knochensystems geführt hatte.

In diesem Falle von pleiochromer Anämie (Färbeindex 1,16) sehen wir im Anfa
der Erkrankung eine Leukozytose, die zum Schlusse immer mehr abnimmt, so daß
bei der letzten Untersuchung eine Leukopenie mit relativer Hyperlymphozytose hat
Es besteht wohl exquisite Anisozytose, doch scheint eine besonders auffällige mik
skopische Hyperchromie nicht bestanden zu haben.

39) **Oswald Müller** (1909): Siehe obengenannte Dissertation.

Frau Roßberg, 53 Jahre alt, mit starken Blutungen in der Menopause erkrankt. ei der Frau wurde folgender Befund erhoben:

„Beim Eingehen in die Vagina kommt man auf einen aus der Cervix hervorgenden blumenkohlartigen Tumor, der die ganze hintere Lippe überwuchert hat und nks bis in die Gegend der Spinallinie übergreift. Auch die vordere Lippe ist infiliert. Der Uterus scheint wenig vergrößert. Parametrium links sehr hart, straff und ark infiltriert, rechts frei.

Blutbefund:

Rote	1 920 000 (keine morphologischen Angaben),
Hb	40 %,
Färbeindex	1,
Weiße	7 000,

runter

polynukleäre Neutrophile	65 %,
große Lymphozyten	30 %,
kleine Lymphozyten	1,5 %,
Myelozyten	0,5 %,
Eosinophile	1,5 %,
große Mononukleäre	1,5 %.

Die roten Zellen sind ohne Veränderung.

Die großen Lymphozyten und besonders die spärlichen Myelozyten stören auch r etwas das typische Blutbild der perniziösen Anämie. Es gilt eben hier dasselbe e oben bei Kurpjuweit sub 36.

Folgende Tabelle gibt uns eine Übersicht über die 14 Fälle der Gruppe III, also es hyperchrom-anämischen Blutbildes bei Karzinom.

In dieser Tabelle sind es die sub 3b angeführten, die neben dem erforderlichen perchrom anämischen degenerativen roten Blutbild auch die erforderliche leukopenische mphozytose besitzen. Indes sind selbst hier wieder drei Fälle mit Myelozytose verckt, zwei allerdings nur mit spärlicher Myelozytose, was nach Hirschfeld auch bei tem Morbus Biermer gelegentlich vorkommen soll. Der eine Fall, der ganz ohne elozyten ist, hat aber indes ein nicht ganz typisches bzw. nicht einwandsfrei genug chriebenes rotes Blutbild.

Engel	920 000[1]	22,5[1]	—		1,12[1]	Untergruppe 1	Starke Myelozytose.
Frese	900 000	21,0	9 220		1,05		
Gerhard. Fall I	900 000	—	—		1,1		
Braun. Fall I						Untergruppe 2	Myelozyten.
Blutbefund a	1 500 000	30,0	8 400		1,0		
„ b	1 200 000	35,0	9 600		1,4		
„ c	1 002 000	30,0	10 700		1,5		
O. Müller. Fall I	3 360 000	70,0	19 200		1,0		Myelozytose. Erhöhter Index ohne besonders vermutete hyperchrome Anisozytose.
Baradulin. Fall I	2 028 000	40,0	18 400		1,0		
Fall II	1 056 000	25,0	12 600		1,51		
Gerhard. Fall II	—	—	Leukopenie	ohne relative Lymphozytose	1,0	Untergruppe 3a	
Rink	900 000	22,0	6 875		1,22		Keine mikrosk. anisozyt. Hyperchr. notiert.
Naegeli	2 168 000	46,0	6 000		1,06		St. Myeloz. Bes. hyperch. Anisoz. n. hervorg.
Kurpjuweit	718 000	20,0	6 700	mit relativer Lymphozytose	1,33		Starke Myelozytose.
Houston. Fall I						Untergruppe 3b	
Blutbefund a	2 300 000	49,0	6 700		1,06		Spärliche Myelozyten.
„ b	1 600 000	33,0	6 000		1,03		
„ c	1 070 000	27,6	5 500		1,38		
„ d	1 000 000	25,6	7 500		1,28		
Rotky. Fall I							Starke Anisozytose; doch ist besondere Hyperchromie nicht festgestellt.
Blutbefund a	790 000	2,0 gr	16 000		—		
„ b	1 030 000	3,5 gr	10 900		1,1[1]		
„ c	750 000	3,22 gr	9 600		—		
O. Müller. Fall II	1 920 000	40,0	7 000		1,0		Spärliche Myelozytose.

[1]) Durchschnittswerte.

An dieser Stelle möchte ich **anhangsweise** noch folgenden interessanten Fall erähnen, der beinahe ohne Anämie, aber mit einer hochgradigen Hyperchromie des lutes verlief.

40) **Schleip** (1906): Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbilde. itschr. f. klin. Med. 1906, Bd. LIX.

34jähriger Mann, der unter dem klinischen Bilde der Hodgkinschen Krankheit t multiplen Drüsenschwellungen und Vergrößerung der Milz erkrankte. Sternum und krum auf Beklopfen schmerzhaft.

Bei der Blutuntersuchung fand man typische Myelozyten und Vorstufen itrophiler Leukozyten, sowie

Rote	4 452 000,
Hb	105 % (nach Sahli),
Weiße	7 600,

unter

Neutrophile	85,1 %,
Lymphozyten	35,6 %.

Blutplättchen vermehrt.

Die Erythrozyten zeigen deutliche Größendifferenzen und Gestaltverlerungen, Polychromatophilie und basophile Körnelung.

Dieser Blutbefund mit den Schmerzen im Sternum und Sakrum ließ bei den mul:n Drüsenschwellungen an eine bösartige Geschwulst denken, die mit Knochen- und senmetastasen einherging.

Die Diagnose der Pseudoleukämie wurde fallen gelassen und eine Sarkomatosis enommen.

Die Autopsie ergab, daß es sich um ein Karzinom handelte, und zwar saß der äre Herd in dem spindelförmig angeschwollenen Wurmfortsatz; zahlreiche Metastasen en sich im Mesenterium, in der Darmschleimhaut, in den Lymphdrüsen, den Lendenelkörpern, den unteren Brustwirbeln und im Sternum. Die mikroskopische Unterung ergab einen Schleimkrebs.

Wenn wir diesen letzten Fall analysieren, so finden wir eigentlich gar keine oder gstens eine sehr geringfügige Anämie, die Zahl der roten Blutkörperchen ist rund Millionen; das Hämoglobin beträgt nach Sahli 105 %. Wenn wir bedenken, daß li für den normalen Menschen bei 5 Millionen roten Blutkörperchen nur 70 % Hb mmt, so ist in unserem Falle der Hämoglobinwert des einzelnen Blutkörperchens rordentlich hoch. Man könnte in diesem Falle mit Pappenheim daran denken, die Noxe lediglich das Hämoglobin getroffen hat, ohne Erythrolyse bewirkt zu n; somit würde das ein Fall von reiner Chromotoxikose des Blutes sein und uns isen, daß das Karzinomtoxin nicht immer die beiden Komponenten — die erythrohe und die chromotoxische — zu enthalten braucht. Das Verständnis der Tat, daß wir in einem Falle von Karzinom nur eine starke Erythrolyse, im anderen Toxikose des Hämoglobins, in einem dritten Fall die Kombination der beiden n Erscheinungen haben, wird uns dadurch leichter. Die andere Annahme wäre, ine bestehende Myelotoxikose (cf. Myelozytose) die Ursache der Hyperchromie und rößendifferenzen gewesen wäre.

Nach Abschluß dieser Arbeit kommt mir eine Veröffentlichung v
Hans Hirschfeld[1]) zur Kenntnis, die das gleiche Thema, wie ich
mir gestellt[2]), zum Gegenstand hat.

Hirschfeld erwähnt in dieser Arbeit zum Teil dieselben Fälle,
sich in meiner Zusammenstellung finden, doch ist seine Zusamm
stellung danach nicht so umfangreich wie die meine.

Als sichere und hier in Betracht kommende Fälle von perniziö
Anämie bei Karzinom läßt er aus der älteren Literatur nur die F
Lubarsch, Lazarus, C. S. Engel, Bloch und Gerhardt und v
leicht Noorden gelten, von denen wir Lubarsch wegen mangeln
Angaben gar nicht zugelassen haben; Lazarus, Engel, Bloch (u
Arneth) konnten wir nur auf Grund ihrer autoritativen Behaupt
für das mikroskopische hyperchrom-anämische rote erythrozytäre I
der perniziösen Anämie, nicht für den ganzen perniziös-anämischen Bl
befund zulassen. Bei Gerhardt fanden wir normales Leukozytenb
also nicht die notwendige leukopenische Lymphozytose.[3]) Hirschfe
Untersuchung sind viele wichtige andere Fälle [Rotky, Kurpjuw
Oswald Müller (2 Fälle), Rinck, Frese, Braun, Naegeli u. a.]
scheinend entgangen.

Hirschfeld veröffentlicht hier aber außerdem noch drei n
eigene wertvolle und selbst beobachtete Fälle, einen von S
kom[4]) und zwei von Karzinom, die mit einer hämatologisch perniziö

[1]) Karzinom und perniziöse Anämie. Zeitschr. f. Krebsforschung. Sonderabd
aus dem Bd. XI.

[2]) Aus dieser gleichen Arbeit von Hirschfeld ersehe ich auch, daß auch s
Marconelles in einer mir so wenig wie Hirschfeld zugänglichen Pariser These
1910, betitelt: „Anémie et cancer de l'estomac", einschlägige Fälle der letzten J
zusammengestellt hat. Aus dem einschlägigen Referat in den Folia Haematologica
Bd. XII, S. 107, war näheres auch nicht zu ersehen; siehe auch oben die Zusam
stellung von Clerc und Gy; ferner erwähnt Hirschfeld, aber ohne nähere Liter
angaben, noch einen Fall Herrington und Teacher von perniziöser Blutanämi
malignen Knochenmarkstumoren und Reizungsmyelozytose.

[3]) In bezug auf den interessanten Fall Houstons von Knochenkarzinose mit
typischem perniziös anämischen Blutbild und einzelnen Myelozyten, erklärt Hir
feld ihn wegen der geringen Anzahl der Myelozyten für ein Unikum, eine Ausn
vom Blutbild der Knochenkarzinose, die stets reichliche Myelozytose darbietet, un
klärt bei dieser Gelegenheit, „daß des weiteren auch bei unkompliziertem Morbus Bi
gelegentlich einzeln Myelozyten vorkommen können". Wo also in solchen Fälle
klinische Status nicht an eine Geschwulst denken läßt, sind Fehldiagnosen auf G
der Blutbeschaffenheit nicht zu vermeiden. (Daß Hirschfeld bei typischer mikros
scher perniziöser Anämie gelegentlich einen normalen oder nicht einmal normale
niedrigten Index erhoben hat, ist schon erwähnt.)

[4]) Es ist das derselbe Fall, den Hirschfeld schon früher in den Fortsch
Medizin 1901 mit Index 0,9 veröffentlicht hatte (s. u. S. 49). Er sagt jetzt ausd

nämie verliefen. In beiden letzteren Fällen finden wir eine extreme yperchrome Anämie mit Megaloblasten und Leukopenie und im zweiten alle sogar eine relative Hyperlymphozytose (43 %). Von dieser Kategorie aben wir jetzt also schon drei sichere Fälle, neben Rotky und Houston och Hirschfeld.

Der erste dieser zwei neuen Hirschfeldschen Fälle betraf die ombination eines nur kleinen Karzinoms, das mit typischer perniziöser nämie des Blutes verlief. Der zweite Fall stellte aber die Kombi- tion von perniziöser Blutanämie mit einem großen Karzinom der allenblase dar.

Man könnte hier mit Naegeli wiederum an die Kombination veier Krankheiten (Karzinom und Morbus Biermer) denken, allein rschfeld sagt mit Recht folgendes:

„Wenn man auch in diesem Falle von kleinem Karzinom über en ätiologischen Zusammenhang zwischen perniziöser Anämie und rzinom zweifeln und streiten kann, so hieße es doch den Tat- chen Gewalt antun, beim Vorhandensein von bösartigen moren von beträchtlicher Größe mit gleichzeitigem typi- hen Blutbilde der perniziösen Anämie einen ursächlichen sammenhang abzulehnen und an zufälliges Zusammentreffen zu ken“ . . . und weiterhin: „Es hieße den Tatsachen Gewalt an- n, wenn man in diesem zweiten Falle (von großem Gallenblasen- zinom) an eine zufällige Kombination denken wollte. Man muß lmehr annehmen, daß die Anämie die Folge des Karzinom wesen ist.“

Ich will die erwähnten zwei Fälle Hirschfelds der Vollständigkeit ber noch an dieser Stelle kurz beschreiben:

Fall I: F. H., 52 Jahre alt.

Seit dem 38. Lebensjahre hat die Patientin, die mehrere Kinder gehabt hat, keine struation mehr und fühlt sich schlecht. Seit Dezember 1908 besteht Mattigkeit Appetitlosigkeit; seit November 1909 bestehen Schwindelanfälle.

Status: Schlechter Ernährungszustand, wachsartige Blässe der Haut und der eimhäute, keine Drüsenschwellungen, Herzgrenzen normal. Der erste Ton an der ze ist unrein. Puls klein, regelmäßig. Die Milz ist fühlbar und etwas derb. Urin von Eiweiß und Zucker.

16. März 1910 Blutbefund: Rote 895000,
Hb 38 %.

„Das mikroskopische Blutbild war absolut charakteristisch. Ich habe erholt beobachtet, daß in Fällen von perniziöser Anämie trotz charakteristischen oskopischen Befundes und starker Oligozythämie sich rechnerisch kein erhöhter x feststellen ließ. Bei Benutzung des verbesserten Sahlischen Hämoglobinometers allerdings diese Fälle seltener.“

Mikroskopisch starke Poikilozytose, abnorm hämoglobinreiche Megalozyten Megaloblasten.

12. Mai:	Rote	1030000,
	Weiße	4600,
	Hb	28 %.

Mikroskopisch: Typisch perniziös-anämisches Blutbild. (Keine näh Angaben.)

Am 23. Mai:	Rote	750000,
	Weiße	5000,
	Hb	26 %.

Da Patientin an Unterleibsbeschwerden klagt, gynäkologische Untersuchung. selbe ergibt auffällig harte Stellen an der Portio, so daß eine Probeexzision macht wird.

Die von Herrn Prof. Benda ausgeführte mikroskopische Untersuchung er einen typisch karzinomatösen Befund.

5. Juni:	Rote	750000,
	Weiße	2900,
	Hb	25 %.
18. Juni:	Rote	780000,
	Hb	20 %.
3. Juli:	Rote	300000,
	Hb	10 %.

Exitus im Koma.

Sektionsdiagnose (Prof. Benda): Hochgradige Anämie aller Organe. Myodeg ratio cordis, megaloblastische Umwandlung des Knochenmarkes. Hämochromatose Nieren, der Leber. Glatte Atrophie der Magenmukosa. Atrophie des Pankreas, kl ulzerierendes und stenosierendes Zervixkarzinom, Pyometra, Pyosalpinx.

Fall II: W. K., Witwe, 69 Jahre.

Seit einem halben Jahre bestehen Magenbeschwerden, seit einem Vierteljahr Patientin im Bett. Mehr ist von der Patientin, die fast ständig benommen dal nicht herauszubekommen.

Aus dem Befund: Auffallend blaßgelbe Frau in schlechtem Ernährungszust Abdomen: In der rechten Oberbauchgegend fühlt man etwa handbreit den Rippenb überragend einen derben, ziemlich glatten, offenbar mit der Leber zusammenhänge bis ins Epigastrium reichenden Tumor.

Blutuntersuchung: Das Blut ist außerordentlich blaß, es werden nur I glastrockenpräparate angefertigt, welche den typischen Blutbefund der pe ziösen Anämie ergeben: Poikilozytose, Anisozytose, zahlreiche hämoglobinre Megalozyten, einige Normo- und Megaloblasten, Leukopenie und relative L phozytose (Lymphozyten 43 %).

Exitus. Sektionsbefund (Pathologisches Institut der Charité): Karzinom der Ge blase mit Steinen und Empyem derselben. Metastasen im umgebenden Leberge und den retrogastrischen Drüsen. Geringe Hypertrophie und Dilatation bei st Verfettung der Herzmuskulatur. Braune Leber, allgemeine Anämie, rotes Kno mark. Hirschfeld gibt in der weiteren Beschreibung des Falles an, daß, trotzde Zählung der roten Blutkörperchen und die Hämoglobinbestimmung nicht mehr v nommen werden konnte, die Diagnose der perniziösen Anämie auf Grun

ämoglobinreichen roten Zellen, der Leukopenie und relativen Lymphozytose einwandsrei gestellt wurde.

Gruppe IV.

Als **Anhang** möchte ich einige Fälle aus der Literatur anführen, e mit einer angeblichen perniziösen Anämie bei Sarkomerkrankngen verliefen.

Aus der älteren Literatur finde ich folgende drei Fälle, die aber ne ausreichende Blutangaben publiziert wurden.

1) **P. Grawitz** (1879): Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankungen als fund bei perniziöser Anämie. Virchows Archiv 1879, Bd. LXXVI.

Fall I. Ein 31jähriger Mann erholt sich nicht nach einem Typhus; es stellen h zunehmende Anämie und Schwäche ein.

Die klinische Diagnose lautete: „Anaemia perniciosa post typhum."

Die Blutuntersuchungsangaben beziehen sich nur auf die Formen der roten Blutperchen, ihre Zahl ist jedoch nicht erwähnt, ebenso fehlt auch jede Angabe des moglobingehaltes der roten Blutzellen.

Die Sektion ergab Sarkomatosis des ganzen Knochenmarksystems.

Fall II. Hasenleit, 25 Jahre alt, erkrankte mit allgemeiner Schwäche und Unigkeit zum Gehen.

Hauptsymptom: Blässe des ganzen Körpers.

„Die Blutuntersuchung und der ganze Verlauf boten das typische Bild der reinen iziösen Anämie."

Die Obduktion ergab eine maligne Osteomyelitis und Sarkomatose der Knochen. Keine näheren Blutangaben, die diese hämatologische Diagnose stützen konnte.

2) **Israel-Leyden** (1890): Berliner klin. Wochenschr. 1890, S. 231; auch

2a) **Lazarus:** Multiple Sarkome mit perniziöser Anämie und gleichzeitiger Leuk-. Inaugural-Dissertation, Berlin 1896.

Es handelt sich in diesem Falle um eine 26 Jahre alte Nähterin.

Wir finden in der Beschreibung der Blutbefunde Angaben der Zellformen (Poiyten, Normoblasten, Megaloblasten und Megalozyten), indes nicht einmal die Zahl Erythrozyten oder ihren Hämoglobingehalt angegeben. Dieser Fall wurde dem befunde nach zu der perniziösen Anämie gerechnet, obwohl die Kranke niemals die schen Symptome der Biermerschen Krankheit zeigte.

Gegen Ende des Lebens entwickelte sich ein Milztumor und zwar ein so erhebr, wie man es nur bei Leukämien findet. Die Autopsie ergab eine Sarkomatosis Knochensystems; Eruptionen auf beiden Pleuren, in der Glandula thyreoidea, am m uteri und im Douglasschen Raume.

Aus der neueren Literatur erwähne ich:

3) **Hans Hirschfeld** (1901): Über Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Forte der Medizin 1901.

Frau A., 58 Jahre alt.

Seit einem halben Jahre ist die Patientin äußerst mager und blaß geworden. klagt über große Schwäche und Stiche in der linken Lendengegend.

Aus dem Status praesens: An der rechten Halsseite findet sich ein kinderfa großer harter, verschieblicher, nicht schmerzhafter Tumor. Am Herzen ein lautes sy lisches Geräusch, über den Halsvenen Nonnensausen.

In der linken Lendengegend fühlt man in der Lage der Niere etwa entsprech eine kindskopfgroße, harte, nicht verschiebliche Geschwulst.

Blutbefund:	Rote	1 000 000,
	Weiße	3 000,
	Hb	20 %.

Starke Poikilozytose, zahlreiche Megalozyten, Normoblasten, Megaloblasten.

„Mithin lautet die Diagnose: Perniziöse Anämie. Über die Natur der Tum wurde keine Entscheidung gewagt."

Sektionsprotokoll: Sarcomata rotundo-cellularia costae undecimae sinist Sarcoma metastaticum glandularum inguinalium pelviacarum, cervicalium. Anaemia versalis gravis. Metamorphosis adiposa myocardii. Oedema pulmonum. Tumor li Medulla ossium rubra. Haemosiderosis haepatis.

Hans Hirschfeld nimmt an, daß dieser Fall eine perniziöse Anämie bei Sar ist, und somit der erste einschlägige Fall in der Literatur. Der Färbei jedoch beträgt in diesem Falle 0,9, und so müßten wir, streng genommen, die An doch als nur einfache hypochrome ansehen. Indes sagt Hirschfeld, daß man bei Fehlerquellen der Hämoglobinreaktion und Zählung oft etwas zu niedrigen Index sonst mikroskopisch typischer perniziöser Anämie (also mit extremer Anisozytose) er

4) **Baradulin** (1910): In der obengenannten Arbeit dieses Autors finden wir e Fall von Sarkom mit angeblich stark erhöhtem Färbeindex des Blutes. Der Fal präsentiert sich folgendermaßen:

P. K., 18 Jahre alte Frau.

Diagnose: Sarkom der Tibia.

Vor einem Jahre zeigte sich am Fußgelenk eine Geschwulst und es traten Sch zen auf. Während eines halben Jahres hörte die Geschwulst auf sich zu vergrö Linkes Schienbein im unteren Viertel bedeutend verstärkt, bei Druck von hinten die Geschwulst nach; hier fühlt man pergamentartiges Knistern.

Blutbefund:	Rote	3 662 000,
	Hb	65 %,
	Färbeindex	1,89.

Myelozyten, Normoblasten, Megaloblasten, Polychromatophilie, Makrozyten Mikrozyten.

Zwei Monate nach der Operation verändert sich der Blutbefund folgenderm

Rote	4 120 000,
Hb	75 %,
Färbeindex	1,9.

Rechnen wir nach unseren Methoden den Färbeindex aus, so beträgt er be ersten Untersuchung 0,8, bei der zweiten Untersuchung 0,7; es wäre also in d Falle auch nur eine einfache hypochrome Anämie vorhanden.

Aus dieser kritischen Analyse geht hervor, daß wir in der Literatur
ine Fälle von Sarkom mit völlig eindeutigem typisch hyper-
rom anämischen Blutbild finden. Alle einschlägigen Fälle müssen
ch einer eingehenden Untersuchung zur einfachen hypochromen sym-
matischen oder atypisch pleiochromen Anämie gezählt werden, selbst
tz charakteristischem mikroskopischen Blutbilde.

Auch das zeigt wieder in theoretischer Hinsicht, daß die Blutbilder
perniziösen hyperchromen und einfach symptomatischen hypochromen
ämie nur graduell different sind, und daß Übergänge und atypisch-
niziöse Zwischenformen vorkommen (Pappenheim, Grawitz), von
geringen bis zur extremen Anisozytose, vom Index 0,9 bis zum In-
1,1. Es gibt pleiochrome Anämie mit Index > 1 ohne mikro-
pische starke Größendifferenzen, oder auffällige Hyperchromie, und
ererseits hypochrome Anämie mit Index dicht unter 1, bei dem eine
sche extreme Anisozytose besteht.

Speziell zeigen Fälle von Knochenmarkssubstitution mit Megalo-
ten und Myelozytose, daß trotz des megalozytären Blutbefundes der
x nicht erhöht zu sein braucht, daß also der erhöhte Index und die
erchromie, wie Pappenheim das immer betont und urgiert, nicht
h myelogene Megaloblastose und embryonale Blutbildung bedingt
muß.

Epikrise.

Wir sehen also, daß in der Literatur das Blutbild einer perniziösen
nie bei Karzinom zwar öfters, aber meist zu Unrecht behauptet ist.
gilt besonders für die zahlreichen zusammengestellten Fälle der
ösischen und italienischen Schule, aber auch für jene deutschen
bei denen entweder in bezug auf den Index, die Morphologie der
, oder das Leukozytenbild die Angaben nicht unseren modernen
derungen entsprechen.

Da selbst mit Einschluß dieser Fälle der Prozentsatz solcher an-
her perniziös-anämischer Karzinome ein relativ geringfügiger ist,
es klar, daß nach Ausschaltung solcher unsicherer und zweifel-
Fälle der Prozentsatz ein noch geringerer wird.

Wir haben aus der hämatologischen Welt-Literatur das Blutbild
perniziösen Anämie, die diesen Namen einigermaßen verdient, bei
om in 14 (Gruppe III) bzw. mit Hirschfeld in 16 Fällen fest-
t.) (Dazu würden noch kommen die fünf Fälle Lazarus, Bloch,
h, wo nachprüfbare Angaben fehlen, und wir uns nur auf die

Autorität der Autoren verlassen mußten.)[1]) Allen diesen 16 r
21 Fällen ist eine deutliche pleiochrome Anämie des roten Blutbil
gemeinsam. Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt in manchen Fä
bis 718000 im cmm, dagegen ist ihr Färbwert, der Hb-Gehalt des
zelnen Blutkörperchens durchweg (bis auf Rotky) hoch, der Färbein
beträgt 1,0 bis 1,51; das mikroskopische Erythrozytenbild ist zu al
meist das einer typischen perniziösen Anämie (nur bei Rotky, Mül
Rinck und Naegeli war das infolge mangelnder diesbezüglicher
gaben nicht festzustellen).

In dieser Gruppe III sind besonders bemerkenswert die Fälle En
und Braun, weil bei ihnen das rote erythrozytäre mikros
pische Blutbild ausdrücklich als perniziosaartig hervorgeho
wird, ebenso wie bei den Fällen Lazarus, Bloch und Arneth
Gruppe I.

Was diese letzteren Fälle anbetrifft, so sind hier die Blutang
zu unbestimmt, um ihre Kriterien an dem heutigen Maßstabe noch
messen; aber trotz aller verschiedener Auffassung über die Pat
genese der perniziösen Anämie und die Bedeutung ihrer Blutsympt
sind doch bei den deutschen Autoren der Ehrlichschen Schule
Auffassungen über die spezifische deskriptive Morphologie
Blutbildes im großen und ganzen bis heute feststehend und kons
geblieben, so daß wir auch jene Fälle selbst heute noch als typi
perniziöse Anämien bei Karzinom auffassen dürfen, wenigstens so
das rote erythrozytäre Blutbild in Frage steht.

Was die übrigen Fälle anbetrifft, so sind die meisten nur in b
auf das rote, nicht aber auf das leukozytäre Blutbild den Anforderu
an das Gesamtblutbild der Perniziosa genügend. In den wenigen Fä
wo auch das weiße Blutbild entspricht, wollen freilich die Aut
selbst in der Mehrzahl dieser Fälle im Sinne Ehrlichs von einer
hängigkeit der zytomorphologisch perniziösen Anämie vom Karz
nichts wissen, nehmen vielmehr Koexistenz an (Ausnahme: En
Hirschfeld). Diese Auffassung ist aber keine zwingende, wie g
noch weiter auszuführen sein wird.

Was die pleiochromen Fälle speziell der Gruppe III bet
so finden wir mikroskopisch nur bei Engel und Braun ein typis

---

[1]) Dazu würden also noch kommen aus Gruppe I zwei Fälle Lazarus (sub 5),
Fälle Bloch (sub 9), ein Fall Arneth (sub 10), wo sicher ein Tumor vorlag, wi
aber bei fehlenden nachprüfbaren hämozytologischen Daten hinsichtlich der häm
gischen Diagnose auf die Autorität der Autoren verlassen mußten. Auch de
Naegeli aus Gruppe II (sub 24) könnte hierher gehören, falls der betreffende T
— was nicht festgestellt, aber nicht unwahrscheinlich ist — ein Karzinom war.

yperchrom-anämisches erythrodegeneratives Blutbild. Bei Engel indes ncharakteristisches weißes, bei Braun ein leukozytotisches weißes lutbild.

Eine typische leukopenische Lymphozytose finden wir hier nur in n vier Fällen Kurpjuweit, Houston, Rotky, Müller der pleiochromen Gruppe IIIb, doch ist es nicht ganz sicher, ob hier die rote mponente auch mikroskopisch den Charakter der hyperchromen Anie darbot.

Was sonst das weiße Blutbild im allgemeinen anbetrifft, so nden sich (wenn wir von den zwei Fällen Hirschfelds und den erhnten unsicheren fünf Fällen der Gruppe I absehen) also tatsächlich ter unseren 14 Fällen[1]) nur ganze vier Fälle mit Leukopenie und relaer Lymphozytose (Kurpjuweit, Müller, Houston und Rotky), von nen drei (Kurpjuweit, Houston, Müller) sogar noch mit Myelose[2]) kombiniert waren (Houston und Müller allerdings nur vorrgehend und mit sehr geringen Werten). Nur der Fall Rotky ist von Myelozyten, aber bei ihm waren, trotz des sehr hohen Färbex, die Erythrozyten des ungefärbten Präparats angeblich blaß get. Der Fall Kurpjuweit ist allerdings sehr reich (8,7 %) an Myeten, während die Fälle Houston und Müller nur einzelne Myelon (1,2 resp. 0,5 %) aufwiesen.

---

[1]) Drei Fälle besitzen ein normales weißes Blutbild.
Vier Fälle besitzen eine Leukozytose (bis 19 200 in 1 cmm).
Drei Fälle von Karzinom (Rinck, Gerhard, Naegeli) zeigten eine Leukopenie relative Lymphozytose.

[2]) Nach Hirschfeld finden sich geringe Myelozytenwerte auch bei echter nicht nomatöser perniziöser Anämie (vermutlich besonders beim Typus Strümpell).
Ist der Tumor klinisch manifest, so wird in Fällen ohne Myelozytose praktischential-diagnostisch die Frage nahe liegen, ob hier Koinzidenz zweier Krankheiten egt, bzw. ob das perniziös-anämische Blutbild Karzinom ausschließen bzw. das vorene Karzinom Perniziosa ausschließen läßt, mit andern Worten ob das vorhandene ziös-anämische rote Blutbild auf den Tumor zu beziehen ist oder unabhängig ist.
In den Fällen aber mit Myelozytose, also nicht reinem Ehrlich-Biermerschen ild, bezieht jedermann das vorhandene rote Blutbild ebenso auf den Tumor wie Iyelozytose. Wenn aber solche Fälle es theoretisch gerechtfertigt sein lassen, das hende rote perniziös-anämische Blutbild als symptomatisch ebenfalls auf das die ozytose bedingende Karzinom zu beziehen und somit die Existenz einer symatischen hyperchromen Anämie perniziös-anämischen Charakters zussen, weshalb sollte es unmöglich sein, wenn das rote Blutbild nur mit leukoher Lymphozytose ohne Myelozyten kombiniert ist? —
Die sonstigen Fälle der Gruppe III zeigen jedenfalls aufs evidenteste, daß ein nom imstande ist, das typisch rote degenerative Blutbild der hyperchromen Anämie zeugen.

Der Fall Kurpjuweit würde also schon der hohen Myelozytenz wegen eo ipso ausscheiden müssen, da die bestehende starke Myelozyt ohne weiteres auf eine Skelettkarzinose oder mindestens sekund Myelomatose hinweist und als solche bei etwa klinisch okkultem Tu mindestens gegen eine reine und bloße perniziöse Anämie, d. h. bestehenden Tumor spricht.

In praktisch diagnostischer Hinsicht interessieren uns sol Fälle (zu denen auch der zitierte Fall Harrington-Teacher geh daher hier weniger, als in theoretischer Hinsicht. Denn wenn n nicht annehmen will, daß in allen solchen Fällen stets ein besonde Morbus Biermer neben einer Knochenkarzinose besteht, was gezwun wäre, sondern ein einheitliches Subordinationsverhältnis und einen Kau nexus für bestehend annimmt, so sind es gerade diese Fälle, die meisten für die Möglichkeit der Erzeugung von perniziöser Blutanä durch Karzinom auf karzinomatöser Basis sprechen. Gerade weil gezwungen ist, bei all solchen Fällen von Knochenkarzinom Myelozytose und einer hyperchromen Anämie ein Nebeneinan zweier Krankheiten, ein zufälliges Vorhandensein von Morbus Bier bei Knochenkarzinom anzunehmen, gerade deshalb zwingen solche Fä auch bei sonstigem Karzinom mit hyperchromer Anämie ohne My zytose und mit Lymphozytose, ein solches Nebeneinander auch abzulehnen und die Möglichkeit der Entstehung einer perniziösen ämie des Blutes auf karzinomatöser Basis zuzulassen.

Dagegen würden die Fälle Houston und Müller mit spärlic Myelozyten neben dem myelozytenfreien Fall Rotky schon eher reine Perniziosa passieren können, da Hirschfeld, eine Autorität rade auf dem Gebiet der perniziösen Anämie, angibt, daß nicht gelegentlich bei einem Index von 0,9 bis 1,0, sondern auch bei einzelten Myelozyten typische Biermersche Anämie bestehen könn

Wir würden also neben den zwei Fällen Müller und Hous mit Myelozyten noch den einen leukozytär ganz reinen Fall Rotky sitzen. Dazu würden dann noch die zwei von Hirschfeld selbst wandfrei beobachteten Fälle kommen, von denen mindestens eine gegen eine Entstehung von Karzinom auf perniziös-anämisc Basis und für den umgekehrten Kausalnexus spricht.

Die Zahl der sicheren, nach jeder Hinsicht einwandsfreien F von Karzinom mit hyperchromer Anämie und leukopenischer relat Lymphozytose, also mit typischem, perniziös-anämischen Blutbilde, er sich sonach durch diese zwei sicheren Fälle Hirschfelds auf f

'on denen besonders der zweite Fall Hirschfelds sehr beweis-
räftig ist.

Zu diesen fünf wohl allen Ansprüchen ziemlich gut entsprechenden
'ällen würden dann wohl auch noch die fünf Fälle Lazarus, Engel,
3loch kommen dürfen.

Jedenfalls sind auch die Fälle Lazarus, Engel, Bloch, Arneth
ıeben den Fällen Houston, Rotky, Müller und Hirschfeld I, sowie
chließlich auch alle anderen Fälle unserer Gruppe III ernstester Be-
ücksichtigung hinsichtlich der uns hier interessierenden theoretischen
ınd praktischen Fragen wert.

Von den anderen Fällen der Gruppe III würden freilich die Fälle
'aegeli und Frese wegen allzu hoher Myelozytose ausfallen. Auch
ei D. Gerhardt bestanden teils Myelozyten, teils keine Lymphozyten.
'agegen könnten die Fälle Braun und Rinck aus der Untergruppe 2
nd 3a sehr wohl noch in Betracht kommen.

Wir sehen aus alledem, daß ein Karzinom jedenfalls eine deutliche
eiochrome Anämie bewirken kann; das beweisen die 14 von mir in
er Literatur gefundenen Fälle und außerdem 12 andere von ver-
hiedenen Autoren zitierte (aber mir nicht zugängliche), die eine
nämie mit einem Färbeindex über 1 gehabt haben. Ein Teil dieser
älle war jedenfalls, soweit sich nachprüfen läßt, auch mikroskopisch
yperchrom und an der erythrozytären Komponente perniziosaähnlich
ı zytomorphologischen Sinne.

Das weiße Blutbild war dann allerdings meist unspezifisch, denn
ir sehen zumeist Leukozytose oder auch Myelozytose; Myelozyten und
egaloblasten wurden speziell und besonders häufig nur in Fällen von
arzinosis des Knochensystems gefunden. Ein solches Auftreten von
yelozyten könnte also in Fällen von perniziös-hyperchromen Anämien
ı einen Tumor des Knochenmarkes zu denken anregen.

Dagegen finden sich in der Literatur auch einige im ganzen gut
eobachtete Fälle (sechs) von hyperchromer Anämie mit leukopenischer
lativer Lymphozytose bei Karzinom; in diesen Fällen von ebenfalls aus-
dehntem Karzinom mit multiplen Metastasen ist die Annahme einer
oordination von Karzinom und Biermerscher Krankheit, wie Naegeli
ill, theoretisch wohl möglich, aber solche Annahme nach der ganzen
ıchlage und dem Verlauf der betreffenden Fälle zumeist mindestens
ch wohl etwas gezwungen.

Eine banale Leukozytose als solche ist ja an und für sich zu un-
ezifisch und spricht ohne weiteres auch neben einer Anämie nicht für
nen Tumor. Weshalb könnte ein Patient mit perniziöser Anämie des
utes (sei sie bedingt, wodurch sie wolle, auch durch Karzinom) nicht

eine zufällige heterogene, gar nicht zu dieser Krankheit gehörige be
gleitende Leukozytose, etwa durch eine interkurrente Infektion ak
quirieren?

Wir dürfen also in praktisch diagnostischer Hinsicht doch wol
nicht so weit gehen und streng alle Fälle mit sonst typischer perniziös
Blutanämie bloß wegen irgendeiner banalen Leukozytose mäßigen Grad
als gegen perniziöse Biermer-Anämie sprechend erklären. Höchster
kann man hier sagen, daß neben einem Morbus Biermer noch ei
andere Affektion besteht. Das also wären allenfalls solche Fälle vo
Koexistenz der perniziösen Anämie mit anderen Krankheiten. Solch
Blutbilder sprechen aber nicht gegen Morbus Biermer und für Karzinon
sondern höchstens gegen reinen Morbus Biermer.

Während also die hyperchrom anämischen Fälle mit spärliche
Myelozyten in praktisch diagnostischer Hinsicht nicht unbedingt siche
für Karzinom und gegen Morbus Biermer sprechen, sind die mit reich
licher Reizungsmyelozytose in theoretischer Hinsicht sehr wichtig, we
sie es sind, die für die Möglichkeit der Entstehung einer hyperchrome
Anämie auf karzinomatöser Basis sprechen.

Es ist in all diesen Fällen streng genommen weder theoretisc
noch praktisch diagnostisch eine Kombination von Karzinom mit pern
ziöser Anämie ganz auszuschließen, wie wir andererseits aber auch m
demselben Rechte behaupten können, daß hier einmal auch durch ei
Karzinom ein perniziös-anämisches Blutbild hervorgerufen wird, ähnlic
wie durch den Bothriozephalus (C. S. Engel).

So sehen wir in dem Fall von Houston, daß erst $2^1/_2$ Jahre nac
der Operation eines Scirrhus mammae eine solche Anämie sich ent
wickelt, und die Sektion ergibt eine ausgedehnte metastatische Karzi
nose des Körpers. Wäre es in diesem Falle unberechtigt, die Anämi
auf diese schwere Karzinose zurückzuführen? Auch andere in dies
Untergruppe gehörende Fälle sind derart schwere Karzinom-Erkrankunge
daß es hier allenthalben näherliegend ist, die Entwicklung der hype
chromen Anämie bzw. des perniziosaartigen oder perniziös-anämische
Blutbildes auf das Karzinom zu beziehen und nicht nach einer vie
weiter liegenden Erklärung zu suchen.

Die in solchen Fällen als markmetastatisch zu deutende Myelozytos
gehört allerdings nicht eigentlich zum Blutbilde einer perniziösen Anämi
(obwohl Hirschfeld bei echter unkomplizierter Biermerscher Krankhei
gelegentlich ebenfalls Myelozyten gesehen und auch Pappenheim si
in seinem Atlas, Teil I, Taf. 8, bei Bothriozephalus abgebildet hat). Viel
andere Autoren wollen freilich (z. B. Türk) bei Anwesenheit von Myelo
zyten stets nur von perniziosaähnlicher Anämie sprechen und lehren

aß ein solches Blutbild echte perniziöse Anämie stets ausschlösse und n Karzinom zu denken zwingt.

Das mag in praktisch diagnostischer Hinsicht richtig sein. In theoetischer Hinsicht ist aber zu sagen, daß, wenn selbst solche Myelozyten icht zum Blutbild einer perniziösen Anämie gehören sollten, sie doch adurch, daß sie neben einer solchen symptomatologisch auftreten, sie och nicht die nosopathologische Existenz einer bestehenden perniziösen nämie vernichten. Es kann theoretisch ja doch auch ein perniziös nämischer, der eine solche Anämie durch ein spezifisches Hämotoxin kquiriert hat, doch noch eine akzidentelle Myelozytose akquirieren.

In solchen Fällen gehören die Myelozyten freilich nicht zu der beehenden perniziösen hyperchromen hämotoxischen Anämie, sondern zu ner konkommittierenden Myelophthise; aber gerade solche Fälle sind hr lehrreich. Denn auch da wäre man ja eigentlich doch gezwungen, vei Krankheiten anzunehmen, Karzinom mit konkommittierender yelophtisischer und symptomatischer Myelozytose, und eine gesonderte ermersche Anämiekrankheit. Hier wird diese Annahme aber nie macht. Gerade solche Fälle zwingen meines Erachtens dann aber ch dazu, auch die vorhandene hyperchrome Anämie einheitlich auf s bestehende Karzinom zu beziehen, und auch in Fällen von Karzim mit hyperchromer Anämie und Lymphozytose auch hier die Anämie d die Lymphozytose auf das Karzinom zu beziehen.[1])

Ist das aber der Fall und gehört in Fällen von hyperchromer Anie mit Myelozytose die hypochrome Anämie zum Karzinom, so ist n doch wohl aber auch nicht gezwungen, anzunehmen, daß eine nptomatische perniziöse Karzinom-Anämie stets und immer nur in sellschaft von myelozytotischer Myelophthise auftritt. Vielmehr ist es h mindestens sehr wohl als möglich denkbar, daß solche karzinotöse symptomatische Anämie auch einmal ohne knochenmetastatische elophthisische Reizungsmyelozytose auftreten kann, und auch bei handener Lymphozytose auf ein Karzinom bezogen werden kann.

Denn wie bei der Knochenkarzinomanämie die Myelozyten, so geen auch bei der Biermerschen Anämie die Lymphozyten genau genmen nicht zu der hämotoxischen Anämie als solcher. Diese aber, . das rote anämische Blutbild, ist vielmehr bei Karzinom und Mor- Biermer prinzipiell gleich, nämlich hyperchrom und extrem anisozytär.

---

[1]) Genau genommen gehört ja doch auch in den typischen Fällen die Lymphoe gar nicht zur Anämie, d. h. zum erythrozytären Blutsymptom als solchem, sondern n damit nur locker, wenn auch konstant verbundenes aber eigentlich unabhängiges tom, das von einer lymphotaktischen Partialkomponente der hämotoxisch anämiden Ursache bedingt ist.

Die Myelozytose dort und die Lymphozytose hier sind aber leider n
konkommittierende Akzidentien. Bei der Karzinomanämie besteht ei
koordinierte Myelophthise, beim Morbus Biermer eine Partialkomponen
der Noxe mit lymphotaktischem Partialtoxin.

So gut aber ein perniziös Anämischer einmal infolge der daneb
bestehenden Myelotoxikose eine Myelozytose akquirieren kann (Hirsc
feld), ebenso kann ein Karzinomatöser einmal eine interkurrente Lyn
phozytose akquirieren.

Tatsache mag ja sein, daß beim Morbus Biermer mit der hype
chromen Anämie konstant Lymphozytose und Plättchenarmut verknü
ist, aber die Lymphozytose ist für den Begriff der Anämie als solch
doch nur nebensächlich; die Art der Anämie selbst ist aber sonst h
wie dort die gleiche.

Nach Hirschfeld geht sogar schon echte Biermersche, also nic
karzinomatöse perniziöse Anämie gelegentlich mit Myelozytose einh
Andernfalls kann ein an Biermerscher Anämie Erkrankter aus irgen
welchen sonstigen komplizierenden Umständen eine Leukozytose u
selbst Myelozytose akquirieren, während andernfalls ein an perniziö
Karzinomanämie Erkrankter unter Umständen sehr wohl eine int
kurrente akzidentelle Lymphozytose aufweisen könnte. Daß aber e
Karzinom mit begleitender hyperchromer Anämie gelegentlich sehr w
auch schon mit einer akzessorischen Lymphozytose verknüpft sein ka
ohne daß Myelozyten auftreten, das zeigen u. a. ebenfalls die Fä
Hirschfelds. Die Hauptsache jedenfalls ist, daß die hype
chrome erythrozytäre Anämie als solche auf Karzinom b
zogen werden kann, wie die Fälle mit Myelozytose lehre
daß sie gerade dann, wenn mit Lymphozytose verknüp
nicht auf das Karzinom bezogen werden dürfe, dieser B
hauptung fehlt die zwingende wissenschaftliche Basis. W
können nur soviel sagen, daß die Karzinomfälle mit Lymph
zyten selten sind. Es ist aber nicht zu leugnen, daß sie v
kommen.

Daß aber das hämotoxische Karzinomtoxin als solches unter U
ständen eine typische perniziös hyperchrome Anämie der roten Kom
nente hervorrufen kann, das glauben wir durch vorliegende Unt
suchung erwiesen zu haben.

Der direkte Übergang von einfach sekundärer Anämie in hyp
chrome Anämie ist bei Karzinom bisher in der Literatur wohl n
nicht genügend betont und hervorgehoben. Wahrscheinlich ist die e
stehende Krebsanämie schon bei ihrem Entstehen meist gleich hyp
chrom; doch ist es auch denkbar, daß wie eine hyperchrome Anämie

der Remission hypochrom wird, so sie auch umgekehrt aus einem hypochromen Vorstadium entsteht.

Der letzte Schlußstein für den Beweis, daß eine symptomatische perniziöse Anämie durch eine bösartige Geschwulst hervorgerufen wird, ist allerdings nämlich erst dann gefügt, wenn man Gelegenheit hat, die Erkrankung der Geschwulst längere Zeit zu beobachten und festzustellen, daß sich allmählich aus einer einfachen sekundären Begleitanämie das typische hyperchrome Blutbild des Morbus Biermer entwickelt. Dieses Postulat Hirschfelds dürfte unserer Meinung nach allerdings außer bei Hirschfeld selbst nur bei Houston, aber hier genügend erfüllt sein. Freilich bestand hier kurz vorübergehend einmal leichte Myelozytose, was nach Naegeli gegen rein perniziöse Anämie und für sekundäre Knochenmarkstumoren bei klinisch okkultem Karzinom sprechen soll. Indes sagt Hirschfeld: „Indessen steht es zweifellos fest, daß bisweilen auch bei unkompliziertem Morbus Biermer Myelozyten vorkommen können. Wo also in ähnlichen Fällen das übrige klinische Bild nicht an eine Geschwulst denken läßt, sind Fehldiagnosen auf Grund der Blutbeschaffenheit nicht zu vermeiden."

Dazu kommt, daß auch das Sarkom und ebenso wie das Sarkom das Knochenchlorom und die sonstigen leukämischen Affektionen unter seltenen Umständen mit hyperchrom anämischem Blutbild einhergehen und es somit bewirken können. (Hyperchrome aleukämische lymphatische Chloroleukanämie.)

Es handelt sich bei der hyperchromen lymphatischen Leukanämie symptomatologisch um ein Nebeneinander der Blutsymptome, der Leukämie und perniziösen Anämie, pathogenetisch um eine Abhängigkeit der Anämie von der Leukämie. Stellt man sich nun vor, daß diese Krankheitsbilder im subleukämischen Stadium zur Beobachtung gelangen, so resultiert das typische Blutbild perniziöser Anämie auf lympholeukämischer Basis. Hier ist also zweifellos die hyperchrome Anämie mit begleitender Lymphozytose zum perniziös anämischen Blutbild kombiniert; und dieses ist hier zweifellos symptomatisch bei der Lymphadenose.

Wie also der Bothriozephalus, so kann unter Umständen auch eine sonstige Ursache (Leukämie, Chlorom, Sarkom und auch Karzinom) eine hämotoxische Anämie perniziös anämischen Blutcharakters erzeugen. Was aber bei Chlorom möglich und beobachtet ist, muß auch für das Karzinom zugestanden werden. Das aber ist nicht nur theoretisch, sondern es kommen auch tatsächlich derartige Karzinom-Anämien vor, die zufällig durch eine relative Lymphozytose zum gesamten typischen Blutbilde des Morbus Biermer verbunden sind (Hirschfeld).

Es kann also jedenfalls keinem Zweifel unterliegen, daß

nicht alle symptomatischen Karzinomanämien einfach hypochrom sind, und daß, selbst nach Ausschaltung der zu Unrecht angegebenen perniziösen Karzinomanämien, bei Karzinom doch eine ganze Reihe mindestens perniziosaähnlicher hyperchromer Anämien beobachtet worden sind, die mikroskopisch an den Roten ganz das gleiche Blutbild darbieten, wie die echte Biermersche und die Bothriozephalusanämie.

Unter den tausenden sich täglich ereignenden Karzinomen sind ja allerdings die kaum 20 an Zahl betragenden Fälle der Weltliteratur nur ein äußerst bescheidener Prozentsatz.[1])

Der weitaus größte Teil dieser hat nun wieder ebenfalls nur ein atypisches, perniziosaähnliches Gesamtblutbild, insofern als die begleitende Leukozytose nicht zum typischen perniziös-anämischen Blutbild stimmt.

Bei Rotky, Müller, Rinck und Naegeli war der mikroskopische erythrozytäre Blutbefund nicht ganz sichergestellt und einwandsfrei. Ferner bestand bald (III 2) Hyperleukozytose, statt leukopenischer Lymphozytose (Braun, Müller, Baradulin), oder (III 3a) die Lymphozytose fehlte (Gerhardt, Rinck, Naegeli). Oder es bestand mehr oder weniger starke Myelozytose (Frese, Braun, Müller, Naegeli, Kurpjuweit, Houston). Diese Myelozytose war ja freilich in einzelnen Fällen nur äußerst spärlich (Braun, Müller, Houston), was nach Hirschfeld das typische Bild nicht sehr alteriert; aber die stark myelozytotischen Fälle Frese und Kurpjuweit müssen schon ganz ausscheiden. Eine solche starke Myelozytose würde selbst bei fast typischem Blutbild jedenfalls für ein bestehendes Knochenkarzinom, mindestens also gegen reinen isolierten Morbus Biermer mit entsprechendem erythrozytären Blutbild und leukopenischer Lymphozytose sprechen.

Aus den vier Fällen unserer Gruppe III 3b scheidet der von Kurpjuweit wegen allzu starker Myelozytose schon von vornherein aus, bei Rotky ist die mikroskopische Hyperchromie der Anisozyten nicht ganz sichergestellt, scheint aber bei dem Index von 1,2 vorhanden gewesen zu sein.

Auch die beiden restierenden Fälle Müller und Houston hatten geringe Myelozytenwerte. Wenn solche nach Hirschfeld angeblich auch bei nicht karzinomatösen echten perniziösen Anämien vorkommen sollen, so ist doch tatsächlich in keinem der von uns zusammengestellten Fälle ein absolut ganz typisches Blutbild beobachtet worden. Bei Engel, der angeblich ein ganz typisches Blutbild beobachtet haben will, läßt es sich nicht nachprüfen, weil Angaben über die Leukozyten fehlen.

---

[1]) 14 Fälle unserer Gruppe III, dazu 2 Fälle Hirschfeld und 5 Fälle Lazarus, Bloch, Arneth.

Es bleiben demnach, eigentlich ganz streng genommen, allein nur die zwei Fälle Hirschfeld übrig, die bei Karzinom ein absolut typisches perniziöses Blutbild in deskriptiv hämatologischem Sinne dargeboten haben (wobei allerdings im zweiten Fall die Hb-Bestimmung fehlt).

Der erste selbst dieser sonst einwandsfreien Fälle hat allerdings nur ein sehr kleines Karzinom aufzuweisen gehabt, so daß man hier mit Bloch, Lazarus und Naegeli von Koexistenz des Karzinoms mit Anämie reden könnte; allein der zweite Fall, dieser aber unbedingt, spricht unwiderleglich für die tatsächlich mögliche und vorkommende ursächliche Beziehung des Karzinoms zum Blutbild der perniziösen Anämie.

Wenn sie also auch verschwindend selten vorkommt, die Möglichkeit ist durch diesen einwandsfrei beobachteten Fall sichergestellt.

Also in theoretischer Hinsicht muß die Erzeugung eines kompletten perniziös-anämischen Blutbildes durch Karzinom als möglich gelten, und daß es tatsächlich vorkommt, hat Hirschfeld einwandsfrei bewiesen. Wo aber doch sein zweiter Fall die Annahme des genetischen Zusammenhangs geradezu erzwingt, so soll man auch nunmehr für Fälle mit kleinem Karzinom (Hirschfeld I, Engel, Bloch, Lazarus) ebenfalls diese Möglichkeit eher zulassen, als hier gezwungen eine zufällige Koinzidenz zweier Krankheiten annehmen. Und wenn es sich auch bestätigen sollte, daß auch bei einer perniziösen Anämie Myelozytose vorkommt, dann wird in Zukunft diese Myelozytose auch nicht mehr so sicher wie bisher vom Morbus Biermer zugunsten eines Knochenkarzinoms ausschließen lassen.

Die atypischen Fälle von pleiochromer Anämie ohne mikroskopisch extreme Anisozytose, und von mikroskopisch extremer Anisozytose mit starker Hypochromie (Index < 1) zeigen, daß Übergänge und Zwischenformen existieren zwischen der gewöhnlichen einfach hypochromen Krebsanämie und typisch hyperchromen symptomatischen Formen. Diese letzteren Effekte sind nicht auf eine besondere Disposition des Individuums zur embryonalen Reaktion zu beziehen, sonst müßten sie öfter beobachtet werden, sondern auf ganz zufällige besondere Eigenarten der Wirkung des exogenen ursächlichen Krebstoxins (Pappenheim), welches in besonderen Umständen den met-hb-bildenden erythrorrhektischen Noxen ähnlich wird.

In praktischer Hinsicht kann man sagen, daß in solchen Fällen reichliche Myelozyten ja sofort die Anwesenheit eines Knochenkarzinoms nahelegen und reine Biermersche Anämie jedenfalls ausschließen, mag

das erythrozytäre Blutbild sonst noch so typisch beschaffen sein; daß aber spärliche Myelozyten selbst bei nicht ganz typischem erythrozytärem Blutbefund (Index <1, nicht extreme Anisozytose) nicht unbedingt sicher für Karzinom und gegen perniziöse Biermersche Anämie sprechen; vielmehr ist hier die Diagnose sehr in der Schwebe. Ist aber gar noch relative Lymphozytose vorhanden, so verschiebt sich, selbst bei spärlichen Myelozyten, die Wahrscheinlichkeit, wie bei Hirschfeld noch mehr zugunsten Biermerscher Anämie.

Die Existenz des einen absolut sicheren Falles Hirschfelds, eines typisch perniziösen anämischen Blutbildes bei nachgewiesenem Karzinom, bei dem die Annahme der Koexistenz mehr eine gezwungene wäre, zwingt aber von nun an, trotz ihres bisher fast vereinzelten Nachweises, bei klinisch okkultem, nicht nachweisbarem Karzinom, auch bei jedem noch so typischen perniziös-anämischen Blutbefund die Möglichkeit eines Karzinoms in Erwägung zu ziehen, allerdings müßte festgestellt werden, ob der sonstige klinische Befund solcher Karzinomanämie (die Art der Blässe, der ödematösen Postesitas) abweichend ist. Auf Grund eines absolut typischen Blutbefundes allein darf aber jedenfalls Karzinom von nun an nicht mehr mit absolutester Sicherheit abgeleugnet werden.

Unsere Untersuchung hat also ergeben, daß das Karzinom nur in einem sehr kleinen Prozentsatz der Fälle mit hyperchromer Anämie einhergeht, daß diese hyperchrome Anämie meist mit sonstiger Leukozytose oder gar Myelozytose einhergeht, und nur in einer verschwindend kleinen Zahl der Fälle eine leukopenische Lymphozytose aufweist. Daß aber solche Fälle mit typisch anämischem Blutbild tatsächlich erscheinen können, ist nachgewiesen (Fälle Hirschfeld).

Unsere Untersuchung hat ferner in theoretischer Hinsicht ergeben, daß Fälle vorkommen, die zwingend lehren, daß die etwaige hyperchrome Anämie mit extrem anisozytärem hyperchromen Erythrozytenbild bei Karzinom in all diesen Fällen durch das Karzinom selbst erzeugt wird, und daß es gezwungen ist, hier ein Nebeneinander von Karzinom und hyperchromer Anämie anzunehmen. Das gilt nie für die Fälle mit typisch lymphozytotischem Blutbild, wo die Annahme einer besonderen Biermerschen Krankheit neben dem Karzinom gezwungen ist, und erst recht für die Fälle mit myelozytotischem Leukozytenbild, wo die Koexistenz eines besonderen Morbus Biermer eigentlich nie urgiert worden ist. Hier sprach schon die Myelozytose gegen den Morbus Biermer.

Aber wo sie fehlte, und wo die Diagnose Morbus Biermer auf karzinomatöser Basis zu nahe lag, da sollte diese Möglichkeit durchaus geleugnet werden, und deshalb bestand man auf Koordination zweier Krankheiten.

In praktisch-diagnostischer Hinsicht wird das besonders in Fällen von klinisch okkulten Karzinomen wichtig und von Bedeutung sein. Hier werden selbst ein paar vereinzelte Myelozyten oder eine Leukozytose nicht mehr absolut sicher gegen Morbus Biermer und für Karzinom auszulegen sein, und selbst bei ganz reinen typischen perniziös-anämischen Blutbildern wird man unter Umständen nicht ausschließlich mehr an Morbus Biermer, sondern eventuell an sublymphämische Leukanämie oder, wie hier gezeigt ist, auch an Karzinommöglichkeit zu denken haben.

Auf alle Fälle ist also, selbst bei einem ausgesprochen perniziös-anämischen Blutbilde mit pleio-hyperchromer Anämie, leukopenischer relativer Lymphozytose und Plättchenarmut, die Diagnose bloße „kryptogenetische perniziöse Anämie“ (also Biermersche Anämie), d. h. der unbedingte Ausschluß eines Karzinoms, nicht mehr absolut zulässig und erlaubt. Es kann bei solcher hyperchromer Anämie, selbst bei bestehender Lymphozytose ohne Myelozyten, doch noch ein larviertes Karzinom vorliegen (cf. Fall Houston), während umgekehrt eine unspezifische Leukozytose und selbst eine geringe vorhandene Myelozytose nicht notwendig auf Karzinom bezogen werden muß, ebensowenig als ihr Fehlen unbedingt gegen ein Karzinom spricht.

Schluß.

Nach eingehendem Studium der Literatur über die Frage der Beziehungen der perniziösen Anämie zum Karzinom bin ich somit zu folgendem Schluß gekommen: Wenn wir die vorhandenen einschlägigen Fälle näher betrachten, so finden wir, daß der weitaus allergrößte Teil die Diagnose „perniziöse Anämie“ zu Unrecht führt, also von vornherein aus der Betrachtung ausscheidet und zu streichen ist; immerhin bleibt doch eine ganze Reihe von Fällen übrig, die tatsächlich mikroskopisch ein typisches rotes hyperchrom-anämisches Blutbild mit extremer Anisozytose und Poikilozytose roter Blutkörperchen bei Karzinom-Erkrankungen zeigen.

Das weiße Blutbild allerdings ist bei diesen Anämien wieder größtenteils unspezifisch; so finden wir in einigen Fällen eine starke einfache Leukozytose, in anderen das weiße Blutbild unverändert.

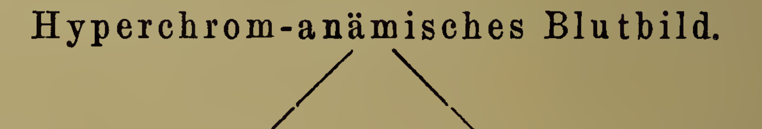
Bei den in solchen Fällen gewöhnlich und meist vorhandenen

Knochenmarksmetastasen der Tumoren fanden wir dann fast stets au noch Myelozyten im Blute.

Gelegentlich aber (in sechs Fällen) weist das weiße Blu bild tatsächlich auch in sonstigen Leukozytenverhältnisse den Befund der Biermerschen Anämie (leukopenische rel tive Lymphozytose) auf; bei einigen dieser Fälle (2) ohne Myelozyt wäre die Annahme einer Koordination von Karzinom und besonde Biermerscher Krankheit nach dem ganzen klinischen Verlauf der Fä direkt gezwungen; das perniziös-anämische Blutbild muß hi auf das Karzinom bezogen werden, d. h. das Karzinom ka unter besonderen Umständen, ebenso wie die Noxe des Morb Biermer und des Bothriozephalus, ein perniziös-anämisches Blu bild erzeugen; trotzdem besteht keine Biermersche perniziöse A ämie, bzw. keine perniziöse Anämie im Biermerschen Sinne auf ka zinomatöser Basis, sondern nur ein Karzinom mit konkommittierend Anämie vom typisch perniziös anämischen Blutbild im deskriptiv häm zytologischen Sinne.

Folgendes kleine Schema gibt uns eine Übersicht über die mö liche Kombination der hyperchromen Anämie mit den verschieden Leukozytenbildern.

Hyperchrom-anämisches Blutbild.



Hyperchromie + Leukozytose event. Myelozytose (z. B. Anaemia splenica infantum und auch Karzinom).	Hyperchrome + leukopenische relative Lymphozytose (z. B. Bothriozephalus, Morbus Biermer, u. U. Karzinom).

Was die hyperchrome Anämie, speziell bei Karzinom anbetrifft, sehen wir folgendes Verhalten:



Herrn Prof. Dr. A. Pappenheim bin ich zu Dank verpflichtet für Überlassung des Themas sowie mannigfaltigen Rat und Unterstützung während der Ausführung dieser Arbeit.

Literatur.

rneth, Kachektische Leukozytose. Verhalten der neutrophilen Leukozyten bei Karzinom. Zeitschr. f. klin. Medizin 1905, Bd. LIV, S. 253.

– Diagnose und Therapie der Anämien. Würzberg 1907.

aradulin, Über Blutveränderungen bei malignen Tumoren. Fol. Haemat. 1910, Bd. IX, Archiv, H. 3.

irch-Hirschfeld, Über schwere anämische Zustände. IX. Kongreß für innere Medizin 1892.

iermer, Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. Jahrg. XI, Nr. 1, 1872; Tageblatt der Naturforscherversammlung, Dresden 1868. Zit. nach Ehrlich-Lazarus.

loch, Zur Klinik und Pathologie der Biermerschen progressiven Anämie. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1903, Bd. LXXVII.

raun, Ludwig, Über osteoplastisches Karzinom der Prostata, zugleich ein Beitrag zur Genese der perniziösen Anämie. Wien. med. Wochenschr. 1903, Nr. 12.

erc et Gy, Cancer gastrique et anémie pernicieuse. Archives génér. des maladies du cœur des vaisseaux et du sang 1909, Nr. 4.

hnheim, Erkrankungen des Knochenmarks bei progressiver perniziöser Anämie. Virch. Arch. 1876, Bd. LXVIII.

nti und Rossi, Hämatologie des unter Form von Anämie verlaufenden Magenkarzinoms. Italien. Kongreß f. innere Medizin, Mailand 1909. Ref. Fol. Haemat. 1911, Bd. X, H. 2.

vidsohn, Chorion-Epitheliom und Magenkrebs. Charité-Annalen 1905.

Sitzung d. Vereins f. innere Medizin, 9. Jan. 1905; Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 5.

rlich, P., Über schwere anämische Zustände. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892.

Beobachtungen über einen Fall von perniziöser progressiver Anämie mit Sarkombildung usw. Charité-Annalen 1878, Bd. X.

rlich-Lazarus, „Die Anämie". Nothnagelsches Archiv f. spezielle Pathologie u. Therapie. 8./2. 1900.

gel, Ist die progressive perniziöse Anämie als Rückschlag in die embryonale Blutbildung aufzufassen? Virch. Archiv 1898, Nr. 153.

stein, Blutbefund bei metastatischer Karzinose des Knochenmarkes. Zeitschr. für klin. Medizin 1896, Bd. XXX.

se, Über schwere Anämie bei metastatischer Knochenkarzinose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. LXVIII.

hard, D., Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Verhandl. des Kongr. f. innere Med. 1910.

witz, E., Klinische Pathologie des Blutes 1906.

– Über Begriffsbestimmung, Ursachen und Behandlung der progressiven perniziösen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 32.

– Über die Anämie bei Lungentuberkulose und Karzinom. Deutsche med. Wochenschrift 1893, Nr. 51.

Grawitz, E., Berliner Hämatologische Gesellschaft. Fol. Haemat. 1911, Bd. XI.
Grawitz, P., Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankung als Befund bei pe niziöser Anämie. Virch. Arch. 1879, Bd. LXXVI, S. 353.
Gross, Perniziöse Anämie und Gallenblasenkrebs. Referiert Münch. med. Wochensc 1903.
Hayem, Contribution à l'étude de la forme anémique du cancer de l'estomac. Ar générales de médecine 1904, Nr. 39.
— Zit. nach Ehrlich-Lazarus.
Hirschfeld, Hans, Über Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschritte d Medizin 1901.
— Karzinom und perniziöse Anämie. Zeitschrift f. Krebsforschungen. Sonderabdru aus dem Band XI, 1912.
Houston, The conditions that simulate pernicious anaemia. Brit. med. Journ. 19 S. 1257. Zit. bei Olga Stempelin.
Israel, O., Über die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berl. klin. Wochenschr. 18
— Deutsche med. Wochenschr. 1890.
Israel-Leyden, Verhandlungen der Berlin. med. Gesellschaft am 19. Februar 18 Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 231.
Kast, Ludwig, Hyper- und metastatische Hämatopoese bei universeller Karzino Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1903, Bd. LXXVI.
Kurpjuweit, Zur Diagnose von Knochenmarkmetastasen bei malignen Tumoren a dem Blutbilde. Arch. f. klin. Med. 1903, Nr. 77.
Laache, „Die Anämie". Christiania 1883. Zit. bei Ehrlich-Lazarus.
Lang, Über die diagnostische Bedeutung der erhöhten Widerstandsfähigkeit der rot Blutkörperchen bei Magenkarzinomen 1901. Zit. bei Baradulin. Dort Pul kationsort nicht angegeben.
Lazarus, Multiple Sarkome mit perniziöser Anämie und gleichzeitiger Leukämie. augural-Dissertation Berlin 1896.
Levy, Margarete, Über leukanämoide Befunde auf nicht leukämischer Basis. Fo Haemat. 1910, Bd. IX, H. 1.
Levin, Karl, Die bösartigen Geschwülste.
Litten und Orth, Über Veränderungen des Markes in Röhrenknochen unter versch denen pathologischen Verhältnissen. Berl. klin. Wochenschr. 1877, Nr. 51.
Lussana, Bolis edi. Bergamo 1909. Ref. Fol. Haemat. 1910, Bd. IX, H. 2.
Lubarsch, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie II 1895.
Luzzatto, Sull' anemia perniciosa neoplastica. Accadem. med. Padova 1908, fasc. Ref. Fol. Haemat. 1910, Bd. IX, H. 2.
Marconelles, Anémie et cancer de l'estomac. Paris. Thèse méd. 1910, no. 8. R Fol. Haemat. 1911, Bd. XII, S. 107.
Müller, Fr., Zur Ätiologie der perniziösen Anämie. Charité-Annalen 1889, Bd. X
Müller, Oswald, Über den Blutbefund bei Krebskranken. Inaugural-Dissertati Berlin 1909 (Referat Fol. Haemat. 1910, Bd. X, S. 369).
Naegeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
— Über perniziöse Anämie und deren Diagnose. Wien. med. Wochenschr. 1903, Nr.
— Rundfrage über perniziöse Anämie. Mediz. Klinik 1908.
Nauer, A., Über perniziöse Anämie. Inaugural-Dissertation Zürich 1897.
Neumann, Über das Verhalten des Knochenmarkes bei progressiver, perniziöser Anän Berl. klin. Wochenschr. 1877, Nr. 47.
v. Noorden, Carl, Untersuchungen über schwere Anämien. Charité-Annalen 1891.

sterspey, Die Blutuntersuchungen und deren Bedeutung für Magenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 12 u. 13.

appenheim, Definition, hämatologisches Blutbild und pathologisch-differential-diagnostische Blutkriterien der perniziösen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30.

Pathologie, Symptomatologie und Therapie der Anämien und hämorrhagischen Diathesen. Fol. Haemat. 1911, Bd. XI (Referatenteil), S. 312ff.

Prolegomena, ibid. 1912, Bd. XIII, S. 75ff.

Rundfrage über perniziöse Anämie. Med. Klinik 1908.

gnault, Anémie pernicieuse progressive et cancer latent de l'estomac. Lyon Th. méd. 1904—1905. Ref. Fol. Haemat. 1906, S. 123.

nck, Walther, Über die Beziehungen der perniziösen Anämie zum Magenkrebs. Inaugural-Dissertation, Jena 1903.

tky, Über einen Fall von Knochenkarzinose, der unter den Erscheinungen der perniziösen Anämie verlief. Prager med. Wochenschr. 1906, Nr. 3.

rgent et Lemaire, Un cas de cancer de l'estomac à forme d'anémie pernicieuse progressive. Soc. méd. des Hôp., 23 oct. 1903. Zit. nach Hayem, Archives générales de médicine 1904, no. 39.

hleip, Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbild. Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. LIX.

ott, A report of cases of anemia. Amer. Journ. of med. Sc. 1903. Zit. bei Olga Stempelin.

mpelin, Olga, Zur Differentialdiagnose der perniziösen Anämie. Med. Klinik 1908, Nr. 18—21.

énon, Cancer latent avec anémie pernicieuse. Soc. d'anat. patholog. de Bruxelles, 19 fév. 1909. Ref. Fol. Haemat. 1910, Bd. IX, H. 2, S. 196.

auer, Systematische Blutuntersuchungen bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XXIV, S. 295.

auß und Rohnstein, Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1907.

lebrun, Le cancer de l'estomac à forme anémique. Paris. Thèse méd. 1904—1905, Nr. 67. Ref. Fol. Haemat. 1906.

LEBENSLAUF.

Verfasserin dieser Arbeit, Adele Heinrichsdorff, Tochter d
Kaufmanns Jacob Heinrichsdorff, wurde am 25. Januar 1889
Woronesch (Süd-Rußland) geboren. Ihre wissenschaftliche Vorbildu
erhielt sie auf dem Netschaëver Mädchen-Gymnasium zu WWoronesc
das sie im Juni 1906 mit dem Abgangszeugnis verließ; im Jahre 19
bestand sie die Ergänzungsprüfung für das Reifezeugnis eines Knabe
Gymnasiums an dem I. klassischen Gymnasium zu Woronesch.

Das Studium der Medizin begann sie Michaelis 1907 an der Friedric
Wilhelm-Universität zu Berlin, besuchte dann die Universitäten in Fr
burg i. Br. und in München, seit Michaelis 1910 ist sie an der Unive
sität Berlin immatrikuliert.

Ihre akademischen Lehrer waren folgende:

a) Berlin: Bier, Bumm, Flügge, Franz, Fromme, Fränk
Gabriel, Greef, Heffter, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Kopsc
Kraus, Lesser, Levin, v. Michel, Orth, Pinner, Passow, Rube
Rubner, Schulze, Thierfelder, Virchow, Waldeyer.

b) Freiburg i. Br.: Gaup, v. Kries, Oltmanns, Wiedershei

c) München: Amann, Borst, Döderlein, Frank, Hah
Klausner, v. Müller, Neubauer, Schmidt, Weinland.